THESES

présentées

A LA FACULTÉ DES SCIENCES

DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

pour obtenir le grade de

Docteur ès Sciences Physiques

par

Henry-Jacques CALLOT

Licencié ès-Sciences

Attaché de recherches au CNRS

Première thèse

Etudes en série Hétérocyclique

Deuxième thèse

Complexes du platine

Soutenues le 6 juillet 1968 devant la Commission d'Examen

MM. G. OURISSON	Président
J.-F. BIELLMANN	Membre du jury
P. FEDERLIN	Membre du jury
K. WALLENFELS	Membre invité

THESES

présentées

A LA FACULTÉ DES SCIENCES

DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

pour obtenir le grade de

Docteur ès Sciences Physiques

par

Henry-Jacques CALLOT

Licencié ès-Sciences

Attaché de recherches au CNRS

Première thèse

Etudes en série Hétérocyclique

Deuxième thèse

Complexes du platine

Soutenues le 6 juillet 1968 devant la Commission d'Examen

MM. G. OURISSON	Président
J.-F. BIELLMANN	Membre du jury
P. FEDERLIN	Membre du jury
K. WALLENFELS	Membre invité

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

UNIVERSITE DE STRASBOURG

FACULTE DES SCIENCES

Edition de Janvier 1968

Doyen: Professeur J.H. VIVIEN

Doyens Honoraires: A. KIRRMANN, P. LACROUTE, H.J. MARESQUELLE, G. MILLOT

Professeurs Honoraires: P. DE BEAUCHAMP, L. BOISSELET, H. CARTAN, G. CERF, C. CHABAUTY, A. CHRETIEN, J. DENY, Ch. EHRESMANN, M. FRECHET, Mlle S. GILLET, A. HEE, R. HOCART, A. KIRRMANN, G. LEMEE, P. L'HERITIER, A. LICHNEROWICZ, L. NEEL, Ch. SADRON, E. TERROINE, R. THIRY, H. VILLAT, H. WEISS, Et. WOLFF, J. YVON.

Maître de Conférences Honoraire: R. WEIL.

Professeurs:

H.J.MARESQUELLE	T.	Biologie végétale
A.ROUSSEL	T.	Calcul différentiel et intégral et théorie des fonctions
H.FORESTIER	T.	Chimie générale
J.ROTHE	T.	Physique du Globe
P.LACROUTE	T.	Astronomie
J.H.VIVIEN	T.	Zoologie et Embryologie expérimentale
A.MAILLARD	T.	Physicochimie du Pétrole
S.GORODETZKY	T.	Physique générale et physique nucléaire
L.SACKMANN	T.	Mécanique des fluides
J.BYE	T.	Chimie Physique
R.LOMBARD	T.	Chimie Organique
Mle M.PEREY	T.	Chimie Nucléaire
S.GOLDSZTAUB	T.	Minéralogie et Pétrographie
P.JOLY	T.	Biologie générale
H.BENOIT	T.	Physicochimie macromoléculaire
P.CUER	T.	Physique générale et physique corpusculaire
G.MILLOT	T.	Géologie et Paléontologie
R.LECOLAZET	T.T.P.	Physique du Globe
H.SAUCIER	T.T.P.	Minéralogie
R.ROHMER	T.	Chimie minérale
Mle A.GAGNIEU	T.T.P.	Botanique
S.NIKITINE	T.	Physique générale
F.STUTINSKY	T.	Physiologie générale
B.WURTZ	T.T.P.	Chimie biologique
J.BRENET	T.	Electrochimie
G.OURISSON	T.T.P.	Chimie
A.COCHE	T.T.P.	Physique nucléaire
R.CERF	T.	Physique générale
J.FRENKEL	T.T.P.	Mathématiques
P.TAGLANG	T.	Physique
J.P.LONCHAMP	T.T.P.	Physique
A.DELUZARCHE	T.T.P.	Chimie
J.B.DONNET	T.T.P.	Chimie Physique
R.ARMBRUSTER	T.T.P.	Physique
A.ROCHE	T.T.P.	Physique du Globe
L.HIRTH	T.	Microbiologie
A.SIGOT	P.S.C.	Zoologie

J.COGNE	T.T.P.	Géologie
A.FUCHS	T.	Mécanique rationnelle
A. GALLMANN	T.T.P.	Physique
P.MIALHE	T.T.P.	Physiologie animale
J.P.EBEL	T.	Chimie Biologique
J.PARROD	T.T.P.	Chimie
R.WEY	T.T.P.	Chimie
Mme D.MAGNAC	T.T.P.	Physique
M.DAUNE	P.C.S.	Physique
J.P.ADLOFF	T.T.P.	Chimie nucléaire
D.BERNARD	T.T.P.	Méthodes mathématiques de la physique
M.ZISMAN	T.T.P.	Mathématiques
E.DANIEL	T.	Physique expérimentale
P.CHEVALLIER	T.	Physique
J.GREMILLARD	T.T.P.	Mécanique des fluides
P.CARTIER	T.	Mathématiques
G.REEB	T.	Topologie
F.NORGUET	T.	Analyse supérieure
R.CHAUVIN	T.	Psychophysiologie
J.WUCHER	P.S.C.	Physique
Mme M.BRINI	P.S.C.	Chimie
G.PERNY	P.S.C.	Physique
R.BARO	P.S.C.	Physique
H.DURANTON	P.S.C.	Botanique
R.WEISS	T.T.P.	Chimie
P.FEDERLIN	T.T.P.	Chimie
J.LERAY	P.S.C.	Physique
J.P.SCHWING	P.S.C.	Chimie
M.SIESKIND	P.S.C.	Physique
G.MONSONEGO	T.	Physique théorique
P.GABRIEL	T.T.P.	Mathématiques
C.WIPPLER	T.	Physicochimie des Hauts Polymères industriels
P.A.MEYER	T.T.P.	Mathématiques
G.WEILL	P.S.C.	Physique
J.M.BLOCH	T.	Chimie
A.CLAUSS	P.S.C.	Chimie
E.FOLLENIUS	P.S.C.	Zoologie
J.LUCAS	P.S.C.	Géologie
G.GLAESER	T.	Mathématiques
J.J.THIEBOLD	P.S.C.	Biologie animale

Professeurs associés:

S.R. DE GROOT	Physique
R.MARCHESSAULT	Physicochimie macromoléculaire
G.LUMER	Mathématiques
R.MORIARTY	Chimie Organique
J.AUSLANDER	Physique corpusculaire

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552704_0033

Maîtres de Conférences:

H.DANAN	Physique
Mme Ch.WINTER	Physique
J.P.EBERHART	Minéralogie
Mme D.CAGNIANT	Chimie
X.FERNIQUE	Mathématiques
J.STREITH	Chimie
J.H.WEIL	Chimie Biologique
F.GAUTIER	Physique propédeutique
G.SUTTER	Physique électronique
D.FOATA	Mathématiques
J.L.VERDIER	Mathématiques
J.M.LEHN	Chimie
C. ROBERT	Physique
F. LACROUTE	Biologie végétale
M.GOUNOT	Botanique
J.PRADINES	Mathématiques
A.GIRARDIE	Biologie animale
F.BECKER	Physique mathématique
J.DEHAND	Chimie minérale
Cl.GODBILLON	Mathématiques
M.KAROUBI	Mathématiques
A.MIGNOT	Mathématiques appliquées

Maîtres de conférences associés:

V.AVANISSIAN,	Mathématiques

Secrétaire: G.SAINT-PE.

A mes parents

A mes amis

Monsieur Biellmann, maître de recherche au C.N.R.S.

Veuillez trouver ici, l'expression de ma profonde reconnaissance pour la formation que vous m'avez donnée.

Je vous dois non seulement le sujet de ce travail, mais aussi les nombreux encouragements et conseils qui m'ont permis de le faire aboutir.

Je suis heureux d'avoir pu profiter pendant ces quatre années de l'ambiance de travail particulièrement favorable que vous maintenez dans votre laboratoire.

Je remercie tous ceux qui m'ont aidé dans la poursuite de ce travail, tant pour effectuer des mesures expérimentales, que pour y apporter des critiques constructives.

Introduction:

La présente thèse illustre la variété de réactions chimiques et de propriétés spectroscopiques que présentent les systèmes hétérocycliques. Nous nous sommes attachés à certains aspects de la chimie de la pyridine et d'hétérocycles voisins: sels de pyridinium et dihydropyridines.

Le point de départ de ce travail a été l'étude de la réduction des sels de pyridinium par le dithionite de sodium et la caractérisation d'un intermédiaire dans cette réduction. Nous avons de plus étudié la réactivité de cet intermédiaire (hydrolyse, échanges, deutériations).

Au cours de l'établissement de la structure nous avons préparé et étudié par résonance magnétique et nucléaire une série de sels de pyridinium et découvert ainsi un nouveau système où les couplages ^{14}N-H sont observables.

Une réaction décrite dans la littérature et qui paraissait incompatible avec nos résultats nous a amené à une étude de la réduction de sels de pyridinium méthylés sur le cycle.

Enfin la préparation d'un modèle carboné de l'intermédiaire de réduction des sels de pyridiniumpar la dithionite a permis de découvrir un nouveau réarrangement en série dihydropyridine.

Ce travail comprend donc quatre chapitres:

1. Etude spectroscopique (RMN) de sels de pyridinium
   a) Effets d'anions et de solvants
   b) Couplages ^{14}N-H (publication Bull.Soc.chim. + addendum)
2. Réduction des sels de pyridinium par le dithionite de sodium
   a) Structure et réactivité de l'intermédiaire (publication Bull.Soc.chim.)
   b) Addenda: hydrogénation de l'intermédiaire et effets de solvants sur acides et sels (publication Chem. Comm.)
3. Réduction d'analogues de sels de nicotinamide substitués sur le cycle. (publication Bull. Soc. chim.)
4. Contractions de cycle en série dihydropyridine.

Remarques générales:

- Etant donné la diversité des chapitres de ce travail les références bibliographiques suivent immédiatement le chapitre ou addendum correspondant.
- Le dernier chapitre (contraction de cycle) comporte une liste complète (numérotée) des [illegible] / transformations.
- L'impossibilité de numéroter les pages à la file nous a amené à marquer les têtes de chapitre d'une feuille colorée , la numérotation étant donc interne à chaque chapitre ou addendum.

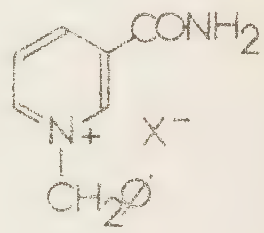
ETUDE SPECTROSCOPIQUE (R.M.N.)

DE SELS DE PYRIDINIUM

1. Effets d'anions et de solvants:

La controverse autour de la structure de l'intermédiaire dans la réduction des sels de pyridinium par le dithionite de sodium nous a amené à étudier le comportement de ces sels par spectroscopie RMN. En effet suivant que l'on admet pour l'intermédiaire une structure de composé d'addition [illegible] le spectre doit être proche de celui d'une dihydropyridine [illegible] sel de pyridinium (transfert de charge).

Le transfert de charge étant admis dans le cas des iodures, mais non des bromures ou chlorures, nous avons préparé une série de sels, en particulier 1 ou X = Cl,Br,I,ClO_4 et pris le spectre de solutions de ces sels dans D_2O et DMSO. On observe une nette variation en fonction de l'anion dans le DMSO:

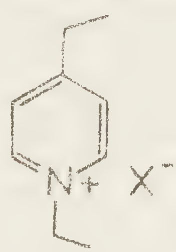


1

ClO_4 > I > Br > Cl (champs forts → faibles)

et aucune variation dans l'eau lourde. Ceci s'explique par le fait que l'anion n'est pas solvaté dans le DMSO et que donc la formation de paires d'ions, dépendantes de l'anion, est possible. Dans l'eau par contre la solvatation de l'anion ne laisse subsister que les interactions cation-solvant, analogues dans chaque cas.

La parution d'un article de CHUCK et RANDALL (1) sur les données de RMN de 2 en fonction de X et du solvant, l'existence d'importants travaux de FRAENKEL (2) sur les sels d'anilinium, enfin l'isolement de l'intermédiaire, véritable composé d'addition (3), nous ont amené à abandonner cette étude.



2

Bibliographie:

(1) R.J. CHUCK et E.W. RANDALL, Spectrochimica Acta, 1965, 22, 221

(2) G. FRAENKEL et J.P. KIM, J. Amer. Chem. Soc., 1966, 88, 4203

(3) J.F. BIELLMANN et H.J. CALLOT, Tetrahedron Letters, 1966, 3991.

N° 71. — Un nouvel exemple de couplage ^{14}N — H: les sels de pyridinium.

par Jean-François Biellmann et Henry Callot.

(Laboratoire associé au CNRS, Institut de Chimie 1, rue Blaise-Pascal, Strasbourg.)

(Manuscrit reçu le 3.10.66.)

Nous montrons l'existence d'un couplage ^{14}N — H à longue distance dans les sels de pyridinium. Le temps de relaxation quadripolaire (T_q) de l'azote dépend du substituant en C-4; il existe une relation entre T_q et la constante de Hammett σ_{para} de ce substituant.

Introduction.

Le premier exemple connu de sel d'ammonium présentant un couplage à longue distance observable entre ^{14}N et le proton est le bromure de tétraéthylammonium où le signal du groupe méthyle présente un détriplement régulier de chaque pic du triplet attendu. L'explication par un couplage spin-spin à longue distance entre le noyau de l'azote et les protons du méthyle fut confirmée par double résonance en irradiant l'échantillon à la fréquence de résonance de ^{14}N (1). Peu de couplages entre l'azote et le proton ont été observés : dans NH_4^+ (2), dans une série d'isonitriles (3), dans $(CH_3)_4N^+Br^-$ (4), dans une série d'ammoniums quaternaires diversement substitués du type $R_1R_2R_3R_4N^+X^-$ ou $Et_3N^+(CH_2)_nN^+Et_32X^-$ (5, 6).

Au cours d'une étude de produits présentant un spectre ultraviolet de transfert de charge, nous avons enregistré le spectre de RMN de l'iodure d'éthyl-1 carbéthoxy-4 pyridinium dont le spectre UV de transfert de charge avait été étudié (7). L'élargissement anormal du signal

du groupe méthyle de la chaîne saturée et du signal des protons en position C-3 et C-5 sur le cycle ne pouvait s'expliquer que par un couplage entre l'azote et ces protons. En vue de déterminer les limites d'observation de ce type de couplage ^{14}N — H dans un système où il n'avait pas encore été remarqué, nous avons enregistré les spectres d'une série d'halogénures de pyridinium diversement substitués.

Conditions générales d'observation du couplage ^{14}N — H.

Les noyaux de spin plus grand que 1/2 ont une répartition de charge ellipsoïdale. Une telle répartition de charge électrique est équivalente à la superposition d'une charge ponctuelle et d'un quadripôle formé de deux dipôles parallèles et de sens opposé. Dans un champ électrique uniforme, cet ensemble ne subit aucun couple d'orientation. Par contre, si on soumet ce quadripôle à un gradient de champ électrique, les couples d'orientation des deux dipôles ne se neutralisent plus et l'ensemble est couplé au gradient de champ. Le moment magnétique et le moment quadripolaire électrique sont colinéaires, par conséquent le couple tendant à orienter le quadripôle dans le gradient de champ électrique agira de la même façon sur le moment magnétique nucléaire. Un nuage électronique de symétrie non sphérique qui subit l'agitation thermique, produit une variation du gradient de champ qui induit des transitions magnétiques au niveau des noyaux possédant un moment quadripolaire qui cèdent ainsi de l'énergie aux autres degrés de liberté du système. Ce processus, appelé relaxation quadripolaire, rend les transitions au niveau du noyau d'azote très rapides et provoque un découplage des spins des noyaux ^{14}N et ^{1}H (8, 9, 10). Le temps de relaxation a la propriété d'augmenter par élévation de la température ce qui permet de la caractériser (8, 10). En diminuant le gradient de champ au voisinage du noyau d'azote, la relaxation quadripolaire diminue. Ceci explique l'apparition (*) du couplage dans les sels d'ammonium possédant autour de l'azote une symétrie sphérique ou approchant cette symétrie sphérique.

Une dernière caractéristique des couplages ^{14}N — H est la valeur très faible des couplages en α de l'azote alors qu'on observe un couplage prononcé sur les protons en β.

Ex. : $(CH_3 — CH_2)_4N^+ Br^-$, $J\ CH_3 — N = 1{,}8$ Hz (1)
$(CH_3)_4N^+ Br^-$ $J\ CH_3 — N = 0{,}54$ Hz (2)

Les couplages en γ de l'azote n'ont jamais été observés.

Le couplage ^{14}N — H dans les sels de pyridinium.

Nous avons enregistré dans l'eau lourde à 90° les spectres de RMN d'une série d'halogénures de pyridinium : l'apparition des triplets dus au couplage ^{14}N — H devient souvent très nette à 90°, même si à température ordinaire le couplage ne se manifeste que par un élargissement des pics. Cet effet net de l'élévation de température nous a permis de confirmer l'explication des anomalies spectrales par un couplage ^{14}N — H (fig. 1 et 2).

Valeur des constantes de couplage.

Ces valeurs n'ont pu être mesurées que dans certaines conditions :

— spectres enregistrés à 90° dans les cas où à cette température la résolution était suffisante;
— seuls les couplages en β de l'azote sont mesurables.

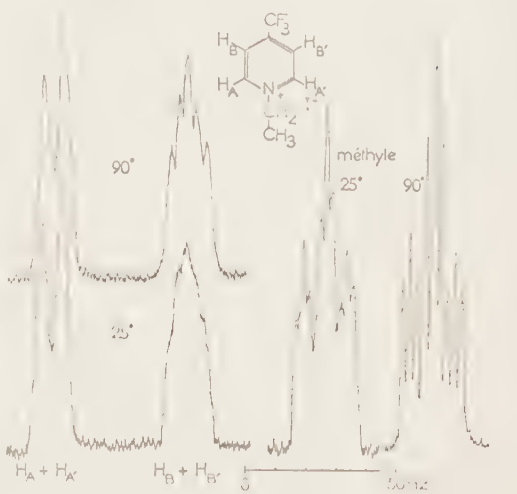


Fig. 1. — Signaux des protons aromatiques et du groupe méthyle de l'iodure d'éthyl-1 trifluorométhyl-4 pyridinium dans l'eau lourde à 25 et 90 °.

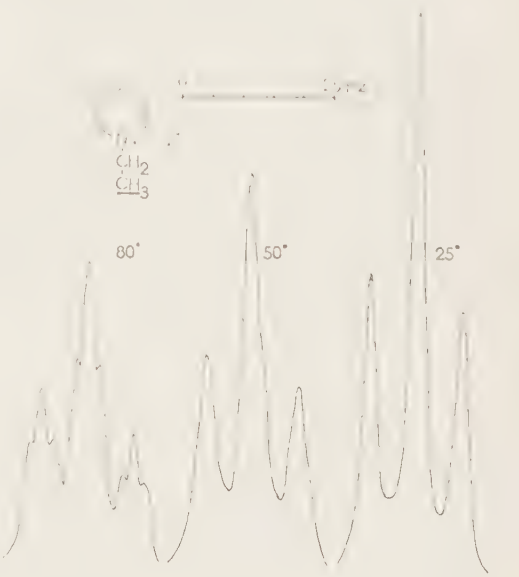


Fig. 2. — Effet de la température sur le signal du méthyl de l'iodure d'éthyl-1 pyridinium dans l'eau lourde.

Pour le méthyle du groupe éthyle fixé sur l'azote dans les sels d'éthyl-1 pyridinium, la constante de couplage (2,4 Hz ± 0,1 Hz) qui semble indépendante du substituant en C-4 est légèrement supérieure à celles observées dans le cas des sels d'ammonium quaternaires qui sont [illegible] Hz).

La valeur de la constante de couplage entre l'azote et les protons situés en position C-3 et C-5 sur le cycle pyridinium est plus élevée. On peut l'estimer à 3,0 ± 0,2 Hz. Cette mesure est rendue plus difficile et moins précise par les déformations dues au système AA'BB' des protons du cycle et par la superposition des deux triplets dus à ^{14}N. La plus grande valeur du couplage sur le cycle peut s'expliquer par la rigidité du système (cf. couplage *trans* N — H 3,5 à 5,7 Hz dans $(CH_3)_3N^+ — CH = CH — R$) (11).

(*) Apparaître est pris au sens de devenir visible, observable.

Effet du substituant fixé à l'azote.

On observe les protons du cycle dans la série des sels de cyano-4 pyridinium, diversement substitués sur l'azote.

— Dans le cas d'un groupe alcoyle saturé ou du groupe allyle, qui modifient peu le voisinage électronique de l'azote, le couplage est bien observable dans l'ordre : Et ~ nPr > Me ~ Allyle > iPr.

— Si le substituant comprend un noyau aromatique ($-CH_2-C_6H_5$, $-CH_2-CH_2-C_6H_5$) le couplage est partiellement détruit (fig. 3) car à la modification du champ

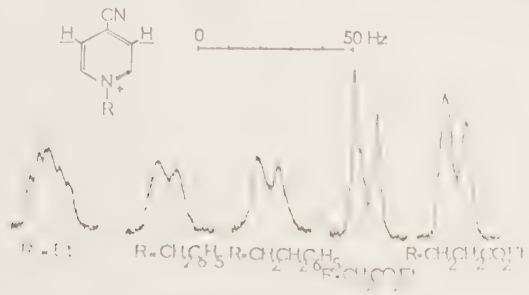


Fig. 3. — Effet du substituant à l'azote sur les protons aromatiques en β à 25 °C.

électrique due au noyau phényle s'ajoute l'effet dû à la taille du substituant, qui ralentit les mouvements de la molécule en solution.

— Enfin, si le groupe fixé à l'azote comporte un groupe carbonyle, à forte anisotropie électronique, le couplage n'est pas observable ($-CH_2-COOEt$), en intercalant un méthylène supplémentaire ($-CH_2-CH_2-COOEt$) sa réapparition reste peu nette (fig. 3).

Effet du substituant sur le cycle.

Suivant la nature du substituant en C-4, le couplage peut apparaître ou disparaître totalement (fig. 4). Dans la série des sels d'éthyl-1 R-4 pyridinium, à *température ordinaire*, il apparaît sous forme :

— d'un détriplement du méthyle si R = CF_3, CN;
— d'un fort élargissement des pics du méthyle, qui comportent deux légers épaulements si R = COOMe, COOH, $CONH_2$;
— d'un élargissement régulier si R = H.

Enfin il disparaît totalement pour R = Me, Et, COO^-, NHCOMe.

A 90° on observe les aspects suivants :
— triplet de triplets réguliers pour R = CF_3, CN, COOMe, COOH, $CONH_2$, H;
— simple élargissement pour R = Me, Et;
— pics encore fins pour R = NHCOMe.

Les iodures d'éthyl-1 R-3 pyridinium (R = $CONH_2$, COOMe, COOH, CN) présentent pour le groupe méthyle

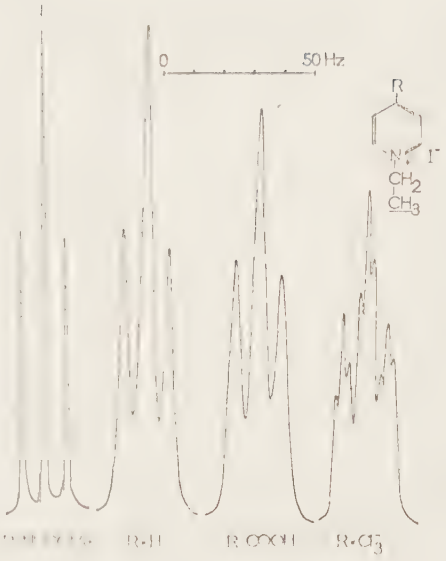


Fig. 4. — Effet du substituant en position C-4 sur le signal du groupe méthyle à 25°.

et le proton aromatique en position C-5, un élargissement de bande, qui reste cependant assez faible même à 90°, dans l'ordre H > CN > COOMe ~ COOH > $CONH_2$. Les iodures d'éthyl-1 R_2 — 3,5 pyridinium (R = COOMe, CN), possédant les mêmes éléments de symétrie que les sels substitués en C-4, ne présentent cependant pratiquement aucun élargissement même à 90°.

L'apparition du couplage dépend du temps de relaxation de l'azote T_q. T_q peut être calculé à partir de la forme d'un signal. Cette forme dépend d'un paramètre sans dimension η lié à T_q par la formule de Pople (8)

$$\eta = 10\,\pi\,T_q J.$$

Les calculs de Pople permettent à partir de valeurs expérimentales (Io : intensité du pic de fréquence ν, I_j : intensité du pic pour la fréquence ν + J) d'obtenir η puis T_q pour les divers composés à une température donnée. La mesure a été faite sur les pics latéraux du triplet du groupe méthyle en série éthyl-1 pyridinium (J = 2,4 Hz). Les valeurs de T_q obtenues pour divers sels de pyridinium à température ordinaire et à 90° sont rassemblées dans le tableau ci-dessous.

On peut en première approximation lier l'apparition du couplage au pouvoir électroattracteur du substituant en C-4 l'ordre des valeurs de T_q étant peu différent de celui des pouvoirs électroattracteurs qui est :

CN > CF_3 > COOEt > COOH > COO^- > NHCOMe > Et > Me

Le pouvoir électroattracteur d'un substituant a fait l'objet de nombreuses études en série aromatique et aliphatique : en série aromatique, Hammett a introduit une

Substituant en C-4	CN	CF_3	COOEt	$CONH_2$	COOH	COO^-	H	NHCOMe	Et	Me
σ_{para}	0,628	0,551	0,522	0,280	0,265	0,132	0	— 0,015	— 0,151	— 0,170
T_q à 25° (s)	0,21	0,22	0,15	0,09	0,08	0,03	0,05	< 0,01	0,04	0,03
T_q à 90°	> 0,5 (*)	> 0,5 (*)	> 0,5 (*)	> 0,5 (*)	> 0,5 (*)		0,21	0,03	0,05	0,05

(*) La méthode de détermination de T_q, employée ici, n'est plus applicable.

constante caractéristique de chaque substituant et de sa position sur le cycle (12). En particulier, on a montré que l'équation de HAMMETT avec les constantes σ s'appliquait aux réactions sur l'azote dans la série de la pyridine (12 *b*). Il nous a donc paru raisonnable de comparer le temps de relaxation de l'azote T_q pour un substituant à la valeur de la constante de HAMMETT correspondant à ce groupe fixé en position para.

L'apparition du couplage semble liée à la présence d'un groupement électroattracteur en C-4 sur le cycle :

— pour $\sigma > 0{,}25$ l'apparition du couplage est nette à température ordinaire, et dans tous les cas à 90° l'effet de la relaxation quadripolaire ne se fait plus sentir ($T_q < 0{,}5$ sec). Il existe pour ces composés une relation (pas nécessairement linéaire) entre σ et T_q à 25°. On pourrait croire que l'effet de *résonance* joue le rôle essentiel dans le phénomène étudié ici, mais la résonance pour les groupes en méta est faible. Toutefois, si cela était vrai, on attendrait un plus grand effet pour COOEt-4 que pour CN-4 parce que le groupe CO_2Et a une plus grande aptitude à la conjugaison que le groupe CN (13);

— pour $\sigma < 0{,}25$, la relaxation est forte, les transitions rapides ($T_q < 0{,}04$ sec : couplage invisible). La précision sur la mesure de T_q est mauvaise, le bruit de fond, assez important car les concentrations utilisées sont faibles, rend les mesures imprécises.

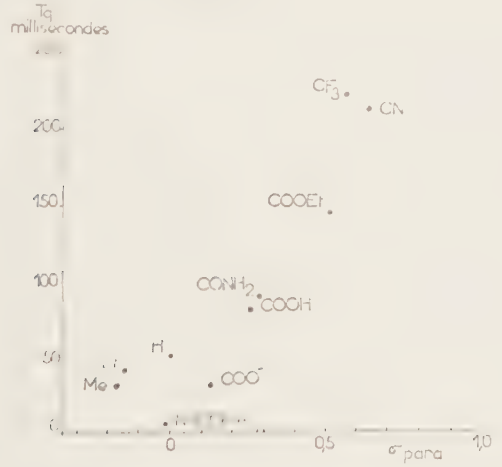


Fig. 5. — Relation entre le temps de relaxation quadripolaire de l'azote et la constante de HAMMETT du substituant en position C-4 à 25°.

L'existence d'une forte relaxation dans les iodures d'éthyl-1 R-3 pyridinium (R = $CONH_2$, COOMe, COOH, CN) et d'éthyl-1 R_2 — 3,5 pyridinium (R = COOMe, CN) est inattendue; en effet les substituants en C-3 et C-5 ont des constantes de HAMMETT σ_m peu différentes des σ_p.

	σ_m	σ_p
$CONH_2$	+ 0,28	+ 0,28
COOMe	+ 0,37	+ 0,45
COOH	+ 0,36	+ 0,27
CN	+ 0,68	+ 0,63

(*) non déterminé. Nous admettons pour COOMe le σ_p de COOEt.

Il ne faut cependant pas oublier que l'apparition du couplage dépend aussi étroitement de l'agitation moléculaire dans la solution. Suivant la taille de la molécule, la nature de ses substituants, et leur plus ou moins grande solvatation dans l'eau, ses mouvements pourront varier dans des limites importantes. La taille et la solvatation des molécules doivent pouvoir expliquer l'apparition nette du couplage dans l'iodure d'éthyl-1 pyridinium et sa quasi totale disparition dans l'iodure d'éthyl-1 carboxy-4 pyridinium en solution basique, l'ion carboxylate étant fortement solvaté dans l'eau.

Couplages ^{13}C—H dans les sels de méthyl-1 pyridinium.

On admet que le couplage ^{13}C—H dans un groupe méthyle est fonction de la densité électronique sur l'atome qui porte ce méthyle. En règle générale le couplage ^{13}C—H augmente si cette densité électronique diminue (14). Nous avons mesuré les constantes de couplage $J^{13}C$—H pour une série de dérivés N-méthylés et porté ces résultats en fonction du σ_{para} des substituants correspondants. On observe une augmentation de $J^{13}C$—H en passant, en position C-4, du méthyle à CF_3 ou CN par exemple (voir tableau en bas de page).

Conclusion.

L'apparition d'un couplage ^{14}N—H dans les sels de pyridinium permet de conclure à une symétrie quasi sphérique de la densité d'électrons autour de l'azote dans les sels de pyridinium. Que cette densité dépende de la nature du substituant en C-4 n'est pas surprenant. Nous espérons que nos résultats pourront être vérifiés par le calcul de la densité électronique.

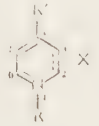
Nous remercions le Dr M.S. RAASCH (Dupont de Nemours, Wilmington, U.S.A.) pour la fourniture d'un échantillon de trifluorométhyl-4 pyridine et le Dr J.M. LEHN pour des discussions.

Partie expérimentale.

Les points de fusion ont été pris au bane chauffant Koller. Les spectres de résonance magnétique nucléaire ont été enregistrés à l'aide d'un appareil Varian A-60 à 60 MHz dans l'eau lourde en utilisant l'acétone comme référence interne. Les déplacements (δ) sont exprimés en Hz (acétone = 130 Hz). La concentration utilisée est de 8 % en poids. Pour le mesure des constantes $J^{13}C$—H l'appareil a été calibré par une bande latérale du pic d'acétone. La forte concentration nécessaire ici pour la mesure du couplage a limité le nombre des composés étudiés. Les analyses ont été effectuées au centre de microanalyse de l'Institut de Chimie de Strasbourg.

Les sels de pyridinium ont tous été préparés en traitant les pyridines substituées en C-4 par un excès d'halogénure correspondant avec ou sans solvant (acétone, méthanol ou éthanol), puis le sel est précipité par l'éther et recristallisé dans le mélange méthanol/éther ou acétone/éther.

Numérotation employée :



Substituant en C-4	Me	Et	H	COOH	COOMe	CN	CF_3
$J^{13}C$—H (± 0,5 Hz)	145	145	145,5	146	146,5	148	149,5

	R	R′	X⁻	PF °C		C		H		
						trouvé	calc.	trouvé	calc.	
1	Me	CF_3	I^-	170-180 (déc)	$C_6H_5F_3IN$					
2	Et	CF_3	I^-	112-114	$C_8H_9F_3IN$					
3	Me	CN	I^-	204-205 litt. :						
4	Et	CN	I^-	142-144 litt. :						
5	*n*-Pr	CN	I^-	150-152	$C_9H_{11}IN_2$					
6	*i*-Pr	CN	I^-	228-230 (déc)	$C_9H_{11}IN_2$	39,44	39,47	4,05	4,22	
7	Allyle	CN	Br^-	120-122	(*)					
8	$CH_2C_6H_5$	CN	Cl^-	215-218	$C_{13}H_{11}N_2Cl$	67,67	67,68	4,84	5,05	
9	$CH_2CH_2C_6H_5$	CN	Br^-	222-224	$C_{14}H_{13}BrN_2$	56,56	56,58	4,74	4,71	
10	CH_2COOEt	CN	Br^-	déc. 230	$C_{10}H_{11}BrN_2O_2$	44,50	44,54	4,09	4,25	
11	$(CH_2)_2COOEt$	CN	Br^-	78-80	(*)					
12	Me	COOH	I^-	250-260 (déc)	$C_7H_8INO_2$ 1/2 H_2O	32,59	32,42	3,52	3,21	
13	Et	COOH	I^-	215-220 (déc)	$C_8H_{10}INO_2$	34,44	34,89	3,69	3,69	
14	Me	COOMe	I^-	184-186 litt. : 190-191 (15)						
15	Et	COOMe	I^-	106-108 litt. : 111-112 (15)						
16	Me	$CONH_2$	I^-	268-270	$C_7H_9IN_2O$	31,83	32,14	3,44	3,72	
17	Et	$CONH_2$	I^-	216-218	$C_8H_{11}IN_2O$	34,55	34,77	3,99	4,11	
18	Me	Cl	I^-	162-164 (déc)	C_6H_7ClIN	28,21	28,37	2,77	2,82	
19	Me	Br	I^-	déc. 190	C_6H_7BrIN	24,02	24,13	2,35	2,34	
20	Me	NHCOMe	I^-	déc. 265	$C_8H_{11}N_2OI$	34,55	34,79	3,99	4,04	
21	Et	NHCOMe	I^-	168-170	$C_9H_{13}IN_2O$	37,01	36,72	4,49	4,39	
22	Me	Me	I^-	138-140	$C_7H_{10}IN$	35,76	35,77	4,29	4,29	
23	Et	Me	I^-	94-96	$C_8H_{12}IN$	38,58	38,36	4,86	5,05	
24	Et	Et	I^-	65-70° peu net (16)						
25	Me	H	I^-	115-117 litt. : 116,6-117,2 (17)						
26	Et	H	I^-	92-93 litt. : 93-94 (17)						
27	Et	COOEt	I^-	75-80	$C_{10}H_{14}INO_2$	38,11	38,77	4,60	4,84	

(*) Ces produits sont extrêmement hygroscopiques. Il n'a pas été possible de les analyser. La structure proposée est en plein accord avec leurs spectres de RMN et la courbe d'intégration de ces spectres.

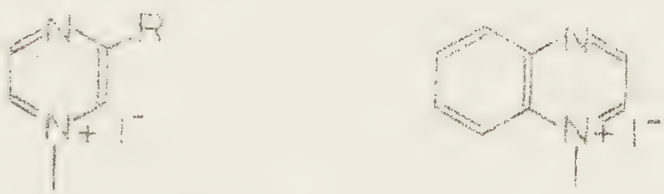
S : singulet; D : doublet; T : triplet; Q : quartet; M : massif non résolu; E : pics élargis.

Bibliographie.

(1) J. M. Anderson, J. D. Baldeschwieler, D. C. [illegible] et W. D. Phillips, *J. chem. Phys.*, 1963, **38**, 1260.
(2) R. A. Ogg et J. D. Ray, *J. chem. Phys.*, 1957, **26**, 1339.
(3) I. D. Kuntz, P. Von R. Schleyer et A. Allerhand, *J. chem. Phys.*, 1961, **35**, 1533.
(4) E. Grunwald, A. Loewenstein et S. Meiboom, *J. chem Phys.*, 1957, **27**, 641.
(5) M. Franck-Neumann et J. M. Lehn, *Mol. Phys.*, 1965, **9**, 197.
(6) J. M. Lehn et M. Franck-Neumann, *J. chem. Phys.*, 1965, **43**, 1421.
(7) E. M. Kosower, J. A. Skorcz, W. M. Schwartz Jr. et J. W. Patton, *J. amer. chem. Soc.*, 1960, **82**, 2188.
(8) J. A. Pople, *Mol. Phys.*, 1958, **1**, 168.
(9) R. A. Ogg et J. D. Ray, *J. chem. Phys.*, 1957, **26**, 1515.
(10) J. D. Roberts, *J. amer. chem. Soc.*, 1956, **78**, 1495.
(11) R. Seher, *Diplôme d'Etudes Supérieures*, Strasbourg, 1966.
[illegible], *Physical Organic Chemistry*, McGraw-Hill Inc., New York, 1940; - - H. H. Jaffe, *Chem. Rev.*, 1953, **53**, 191; - - J. S. Driscoll, W. Pfleiderer et E. C. Taylor, *J. org. Chem.*, 1964, **26**, 5230; - - *b*) H. H. Jaffe et H. Lloyd Jones dans A. R. Katritzky, *Advances in heterocyclic chemistry*, Academic Press, 1964, **3**, 209.
(13) R. W. Taft Jr. dans M. S. Newman, *Steric Effects in organic Chemistry*, John Wiley and Sons, New York, 1956, p. 578.
(14) P. Haake, W. B. Miller et D. A. Tyssee, *J. amer. chem. Soc.*, 1967, **86**, 3577; - - G. M. Whitesides et J. D. Roberts, *J. phys. Chem.*, 1964, **68**, 1583; - - R. C. Neumann Jr. et L. Brewster Young, *J. phys. Chem.*, 1965, **69**, 2570.
(15) E. M. Kosower, *J. amer. chem. Soc.*, 1958, **80**, 3253.
(16) R. J. Chuck et E. W. Randall, *Spectrochim. Acta*, 1966, [illegible].
(17) E. M. Kosower et J. A. Skorcz, *J. amer. chem. Soc.*, 1960, [illegible], 2195.

Addendum à la publication précédente:

Nos observations sur [illegible] ont été confirmées par [illegible] (1), [illegible] sels de pyridazinium et [illegible] 1 et 2



1 R=H, CH_3, NH_2 2

TORI et coll. ont observé des couplages ^{14}N-H visibles à température ordinaire pour 1 et à [illegible] pour 2. Cet effet dû à la présence d'un azote en para, est comparable à celui d'un groupe CF_3 ou CN dans le cas d'un sel de pyridinium car l'azote hétérocyclique est un électroattracteur puissant.

Il est à noter que la valeur des constantes de couplage observées en série [illegible] (2,[illegible] ± 0,0 Hz) est égale à celle mesurée en série pyridinium (3,0 ± 0,2 Hz).

(1) T. [illegible], M. ISOBE, [illegible] et K. TORI, Tetrahedron Letters, 1968, 1511.

STRUCTURE

ET REACTIVITE DE L'INTERMEDIAIRE

DANS LA REDUCTION DE SELS DE PYRIDINIUM

PAR LE DITHIONITE DE SODIUM

Extrait du *Bulletin de la Société Chimique de France*, 1968, n° 3, p. 1151

N° 183. — Structure et réactivité de l'intermédiaire dans la réduction de sels de pyridinium par le dithionite de sodium (*),

par Jean-François Biellmann et Henry Jacques Callot.

(Laboratoire associé au CNRS
Institut de Chimie, 1, rue Blaise-Pascal, 67-Strasbourg.)

(Manuscrit reçu le 31.7.67.)

La réduction de sels de nicotinamide **2** par le dithionite de sodium passe par un intermédiaire **1**, qui est isolable à pH alcalin et qui donne la dihydro-1,4 pyridine **3** à pH ≤ 8. La structure du produit **1** est établie sur la base de son spectre de RMN. Le spectre d'absorption dans l'ultraviolet est anormal. Nous décrivons quelques réactions de **1**.

Introduction.

En 1956, Yarmolinsky et Colowick (1) ont proposé la structure **1***a* pour l'intermédiaire coloré observé dans la réduction du NAD+ **2***a* en NADH **3***a*. En 1959, Wallenfels et Schuly (2) ont isolé un composé d'addition **4** de « SO_2^- » sur un modèle de coenzyme **5** et ont proposé pour ce composé la structure d'une dihydro-1,2 pyridine, ceci sur la base de données de spectroscopie ultraviolette. Kosower et Bauer (3), en 1960, ont suggéré une structure par transfert de charge **6** entre le cation pyridinium et l'anion sulfoxylate par analogie avec les iodures de pyridinium dont ils avaient étudié les spectres ultraviolet de transfert de charge. Enfin en 1966 Caughey et Schellenberg (4) ont pu isoler l'intermédiaire coloré en série benzyl-1 nicotinamide et ont démontré sa structure **1***b* essentiellement à l'aide de données de RMN.

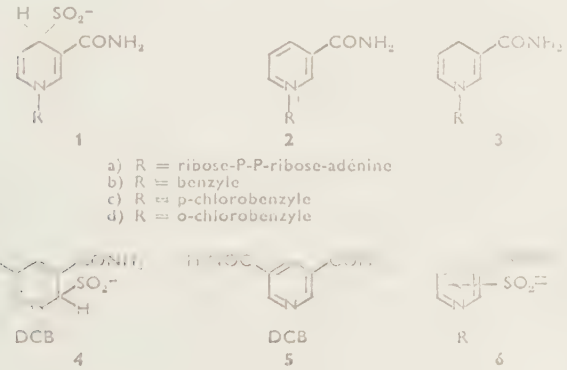


Fig. 1.

Indépendamment de Caughey et Schellenberg nous avons isolé l'intermédiaire dans trois séries de sels de nicotamide substituée (5). Nous en avons déterminé la structure et étudié la réactivité, en particulier la décomposition en dihydro-1,4 pyridines.

Structure de l'intermédiaire.

Le traitement des sels de pyridinium **2***b,c,d* par le dithionite de sodium en milieu fortement alcalin (NaOH N) a permis d'isoler dans chaque cas un composé bien cristallisé, jaune vif, de structure **1***b,c,d*.

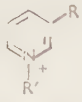
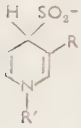
TABLEAU I

	Déplacements chimiques (Hz)						Constantes de couplage (Hz)					Solvant	Référence
	2	6	5	4	Arom.	NCH_2	J5-6	J4-5	J2-6	J4-6	J2-4		
2*b*	553	538	485	526	440	346	6,0	8,0	1,6	1,2	1,8	D_2O	acétone
2*c*	555	538	485	530	443	347	6,0	8,2	1,6	1	1,5	D_2O	acétone
2*d*	550	535	485	527	441	353	6,2	8,5	1,5	1	1,5	D_2O	acétone
1*b*	440	369	290	231	432	257	7,6	5,5	1,4	0	0,8	D_2O	acétone
1*b*	(*a*)	365	289	205	428	260	7,5	5,0	4	---	---	(*b*)	DMSO -d_5
1*c*	425	364	289	201	435	263	8,0	5,5	1	- -	- -	(*b*)	DMSO -d_6
1*d*	424	363	290	203	426	268	8,0	5,2	1	---	- -	(*b*)	DMSO -d_6
3*b*	427	343	283	187	436	254	7,9	3,4	1,6	1,6	0	$CDCl_3$	TMS
3*c*	430	347	287	188	440	256	8,0	3,5	1,7	1,7	0	$CDCl_3$	TMS
3*d*	425	345	285	188	437	262	8,0	3,5	1,6	1,6	0	$CDCl_3$	TMS

a) Masqué par les protons aromatiques.
b) DMSO -d_6 + 10 % NaOD N.

*) Cette publication constitue une partie de la thèse de Doctorat ès sciences de H. J. C. qui doit être soutenue en 1968 devant la Faculté des Sciences de l'Université de Strasbourg.

TABLEAU II (*)

	R = CN R' = DCB λ_{max} ε	R = $CONH_2$ R' = benzyl λ_{max} ε	R = $COCH_3$ R' = benzyl λ_{max} ε	Solvant
	271 3 960	265 4 400	266 3 800	H_2O
	251 10 000 347 5 500	258 11 000 367 3 650	264 8 200 390 4 700	NaOH N
	> 200 335 6 250	207 24 000 355 7 300	219 20 000 374 10 000	H_2O

(*) Ces mesures ont été effectuées directement en solution, la trop grande solubilité du sulfinate interdisant son isolement dans les séries cyano-3 et acétyl-3 pyridine. Ceci explique également la différence trouvée pour R = $CONH_2$.

Les spectres de RMN de ces sulfinates (**1***a* dans l'eau lourde, **1***b,c,d* dans le DMSO basique (*) sont très différents de ceux des sels de pyridinium et voisins de ceux des dihydropyridines (tableau I). En particulier le proton en C-4 est à champ élevé (δ = 231 Hz). La différence de déplacement chimique de ce proton dans **1***b* et **3***b* est de l'ordre de 44 Hz, différence attribuée à l'effet du groupe sulfinate. On attendrait un plus grand déplacement chimique pour une structure où l'oxygène serait lié au carbone (8 — 9). Le fort effet de solvant observé sur le déplacement chimique du proton en C-4 nous a conduits à une étude plus générale de cet effet sur des sels (10).

Pour prouver l'attribution des signaux nous avons préparé **2***c* avec 0,5 atome de deutérium en C-4 (11). Dans le spectre de RMN de **1***c* préparé à partir de **2***c* l'intensité du signal de H — C-4 correspond bien à 0,5 H, le signal du proton en C-5 est la superposition d'un doublet (molécule deutériée), et d'un quadruplet (molécule non deutériée). Ceci établit l'attribution des signaux des protons dans la structure **1**.

La structure de **1***b,c,d* correspond à l'addition de l'ion sulfoxylate sur le sel de pyridinium **2***b,c,d*. Mais le comportement des solutions aqueuses de dithionite est en accord avec l'existence de l'équilibre rapide de $S_2O_4^{--} \rightleftarrows 2\,SO_2^{-}$ (12). L'existence de l'ion sulfoxylate SO_2^{--} dans ces solutions de dithionite est exclue; la structure **6** de transfert de charge entre **2***b,c,d* et l'ion sulfoxylate est donc peu raisonnable pour l'intermédiaire.

On peut proposer pour la formation de **1** deux types de mécanismes : soit addition de l'ion dithionite sur le pyridinium suivie de la rupture de la liaison S — S pour donner **1** et du sulfite, soit transfert d'un électron de SO_2^{-} et addition de SO_2^{-}. Ce dernier mécanisme a été proposé pour la réduction de composés azoaromatiques par le dithionite : la vitesse de réduction est en effet d'ordre 1 par rapport au substrat et moitié pour le dithionite (13). Dans le cas de la formation de **1**, il nous a été jusqu'ici impossible d'effectuer des mesures de vitesse, cette réaction d'addition étant très rapide.

(*) Sans agent basique on a décomposition du produit. Nous avons vérifié que des composés voisins (sulfite, dithionite) réduisent avec de bons rendements le DMSO en diméthylsulfure en milieu neutre ou acide (6-7).

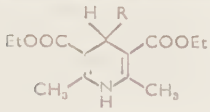
d. — Discussion du spectre ultraviolet du sulfinate **1**.

Les spectres d'absorption dans l'ultraviolet des composés **1***b,c,d* sont pratiquement superposables. Ils présentent deux bandes d'absorption. L'une à grande longueur d'onde (**1***b* : λ_{max} = 370 mμ, ε = 2 500 (*), NaOH N) est voisine de celle des dihydro-1,4 pyridines (**3***b* : λ_{max} = 355 mμ, ε = 7 300, H_2O) (14).

La seconde bande (**1***b* : λ_{max} = 257 mμ, ε = 8 000, NaOH N) est voisine de la bande observée pour les sels de pyridinium (**2***b* : λ_{max} = 265 mμ, ε = 4 400, H_2O) mais plus intense (voir fig. 2). L'existence de cette bande dans le composé **1** permettait de croire que le chromophore pyridinium y était encore présent, comme il l'est dans les complexes de transfert de charge. Mais sa forte intensité (ε double) exclut cette dernière possibilité. De plus la variation du λ_{max} en fonction du substituant R (voir tableau II) est plus grande que pour les sels de pyridinium. La bande à plus grande longueur d'onde varie en fonction du substituant en C-3 comme dans les dihydro-1,4 pyridines.

(*) La valeur de ε est variable d'un échantillon à l'autre. Les valeurs constitue une valeur moyenne, les produits **1***b, c, d* n'ayant pas pu être obtenus purs.

TABLEAU III

	R	H	CH_3	$COOCH_3$	COOH	COOH	COO⁻
	λ_{max}	369	349	337	341	318	349
	ε	6 100	8 600	6 750	6 150	6 300	6 000
		(56)	(16)				
Bande à grande longueur d'onde	solvant	MeOH	MeOH	MeOH	MeOH	H_2O	H_2O

La bande à courte longueur d'onde dans le sulfinate 1 provient d'une transition électronique située probablement vers les 200 mμ dans les dihydro-1,4 pyridines, déplacée vers les grandes longueurs d'onde par la présence du groupe sulfinate en C-4, de même que la bande à plus grande longueur d'onde.

Ces déplacements pouvaient être attribués à l'effet d'une charge sur le groupe sulfinate, qui peut avoir une influence sur les transitions électroniques. Nous avons donc préparé l'acide **7** (15). Le spectre d'absorption de 7 dans l'ultraviolet n'est pas sensible à l'ionisation du groupe acide en C-4 (voir tableau III).

7

Très généralement la présence d'un substituant en C-4 s'accompagne d'un déplacement de maximum d'absorption vers les plus courtes longueurs d'onde. Mais le groupe sulfinate au contraire produit un déplacement vers de plus grandes longueurs d'onde. Cet effet est probablement dû à la présence d'orbitales vacantes sur l'atome de soufre du sulfinate (*). Dans les états excités du chromophore dihydro-1,4 pyridine on aurait donc transfert de charge intramoléculaire.

III. — Stabilité de sulfinate 1.

Dans le spectre de RMN des sulfinates 1*b,c,d* les bandes correspondant au noyau pyridinium sont totalement absentes ce qui suggère une très grande stabilité du composé d'addition. Cette stabilité est également indiquée par le fait que les courbes d'absorption dans l'UV sont pratiquement insensibles aux variations de concentration (*c* = 1 à 0,05 mM/litre).

La stabilité est plus grande que celle des composés d'addition avec l'ion cyanure (17). En effet d'après les constantes de dissociation pour le composé d'addition avec l'ion cyanure, pour *c* = 1 mM/litre la dissociation est complète.

Deutériation en C-2.

Yarmolinsky et Colowick avaient noté l'incorporation de deutérium dans le composé 1*a* en milieu alcalin et avaient proposé que l'hydrogène en C-4 s'échangeait comme dans le composé d'addition en C-4 de l'ion cyanure sur le pyridinium (1). Nous avons observé en RMN l'échange sur 1*b* en solution dans l'eau lourde à un pH voisin de 11. Le signal correspondant au proton C-2 disparaît et les signaux des protons en C-4 et C-6 se simplifient par suite de la diminution des constantes de couplage. Dans ces conditions l'hydrogène en C-2 des sels de pyridinium s'échange très rapidement (18) tandis que celui des dihydropyridines ne s'échange pas. L'échange de l'hydrogène en C-2 pourrait provenir de l'échange de l'hydrogène en C-2 du sel de pyridinium 2*b* en équilibre avec le sulfinate 1*b* (fig. 3). Cette hypothèse est en accord avec le fait suivant : en présence d'un faible excès de carbonate, on n'observe pas d'échange de l'hydrogène en C-2. En effet on n'a pas alors de sel de pyridinium présent dans le milieu, et par suite le sulfinate n'incorpore pas de deutérium. Le test des réactions croisées que nous décrivons maintenant, confirme cette façon de voir.

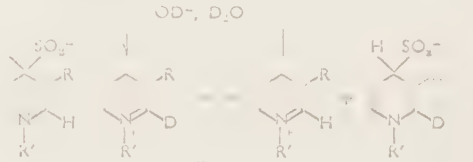


Fig. 3.

Réactions d'échange.

Pour confirmer l'hypothèse d'un équilibre rapide entre le sel de pyridinium et le composé d'addition nous avons effectué le test de réactions croisées en hydrolysant un sulfinate d'une série en présence de sel de pyridinium d'une autre série, puis l'inverse (*) :

$$A^+ + BSO_2^- \rightleftarrows ASO_2^- + B^+.$$

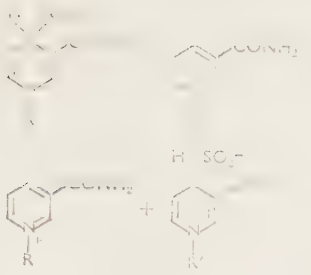
TABLEAU IV

Résultats des réactions d'échange.

Sulfinate 1	Chlorure 2	Rapport 1/2	Dihydro-1,4 pyridines en %
1*b*	2*d*	1/1	3*b* 30 3*d* 70
1*b*	2*d*	1/5	— 10 — 90
1*b*	2*d*	1/10	— 0 — 100
1*d*	2*b*	1/1	— 40 — 60
1*d*	2*b*	1/5	— 50 — 50
1*d*	2*b*	1/10	— 80 — 20
1*d*	2*c*	1/1	3*d* 55 3*c* 45
1*d*	2*c*	1/2	— 40 — 60
1*c*	2*d*	1/1	— 60 — 40
1*c*	2*d*	1/5	— 80 — 20
1*c*	2*d*	1/10	— 95 — 5

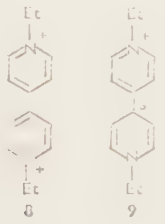
(*) Le sulfinate décrit par Wallenfels et Schüly (2) a probablement la structure d'une dihydro-1,4 pyridine, son spectre UV étant très voisin de celui des composés de type 1. Le déplacement d'environ 15 mμ est dû au groupe carbamido supplémentaire.

(*) La décomposition des sulfinates 1*b*, *c*, *d* en dihydro-1,4 pyridines se fait dans l'eau à un pH voisin de la neutralité (8 ≥ pH > 3). Dans tous les cas on isole exclusivement les dihydro-1,4 pyridines correspondantes.



Dans tous les cas nous obtenons un mélange de deux dihydro-1,4 pyridines, mélange dont les proportions sont fonction de celles des produits de départ (tableau IV fig. 4).

La deutériation et les réactions croisées montrent l'existence d'une réaction d'échange de la fonction sulfinate. Le mécanisme de cette réaction n'est pas connu. Toutefois l'absence d'affinité de **2** pour le *p*-toluènesulfinate de sodium permet d'exclure la formation d'une sulfone dans le processus d'échange. En présence de 4,5 et de **8** on observe l'apparition de la coloration du radical 5. Il est pour l'instant difficile de donner une explication de ces faits avec des preuves expérimentales, quoi qu'il en soit, la vitesse de la réaction d'échange entre 4 et 2 est grande par rapport à la vitesse de décomposition de 4 en dihydro-1,4 pyridine; la réduction se fait avec contrôle thermodynamique de la réaction d'addition.



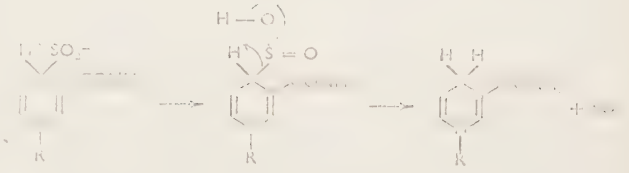
8 **9**

Conclusion.

La position d'attaque d'un agent nucléophile sur un sel de pyridinium est déterminée par des facteurs électroniques et stériques. Dans le cas de sels portant en C-3 un groupement attracteur d'électrons les positions 2,4,6 sont favorisées électroniquement (19). On a pu déterminer dans des conditions de réaction irréversible que le nucléophile a tendance à s'additionner cinétiquement en position 6 et que dans des conditions de réaction réversible l'addition se fait en C-4 (20). Les facteurs stériques ont également une grande importance. Les groupes en C-3 et sur l'azote défavorisent toujours la position 2. Dans des conditions d'addition cinétique les rapports d'addition C-6/C-4 sont fonction de la taille du substituant fixé sur l'azote. Cet effet est important dans l'addition du cyanure (21) bien que cet anion soit peu sensible à l'encombrement stérique.

Dans le cas du dithionite, le mécanisme de fixation du groupe sulfinate en C-4 n'est pas connu, mais d'après les expériences décrites ci-dessus, la réaction est contrôlée thermodynamiquement. Dans aucun essai d'addition de dithionite, suivi en RMN, nous n'avons observé de signaux attribuables à un composé d'addition en C-2 et C-6.

La décomposition du sulfinate 4 se fait en milieu voisin de la neutralité; un mécanisme par décomposition du sulfinate en carbanion et SO_2 est donc exclu. Le proton doit intervenir dans une étape déterminant la vitesse où précédent cette dernière. Le mécanisme ci-contre :



en admettant une protonation sur l'oxygène du groupe sulfinate semble pour l'instant raisonnable si le sulfinate 4 est l'intermédiaire de la réaction de réduction. L'obtention de dihydro-1,4 pyridines lors de la réduction de pyridiniums par le dithionite, comme lors des réductions enzymatiques, est due au contrôle thermodynamique de la formation de l'intermédiaire.

Partie expérimentale.

Indications générales.

Les points de fusion ont été pris au bane chauffant Kofler (F). Les spectres de résonance magnétique nucléaire ont été pris sur un appareil Varian A-60 à 60 MHz. Les déplacements (δ) et les constantes de couplage sont exprimés en Hz. Les microanalyses ont été effectuées à la division de Strasbourg du Service Central de Microanalyse du CNRS. Les spectres UV ont été pris sur un spectrophotomètre Beckmann DK-2.

Benzyl-1 sulfinate de sodium-1 dihydro-1,4 nicotinamide **1** *b*.

A une solution de chlorure de benzyl-1 nicotinamide **2** *b* (2 g) dans l'eau (10 ml) on ajoute une solution de dithionite de sodium (2,5 g) et de soude (1 g) dans l'eau (15 ml). Après 5 à 10 mn à 0° il se forme un abondant précipité de cristaux jaune vif. Les cristaux sont filtrés et essorés rapidement puis séchés sous vide pendant 24 h. On obtient un produit jaune vif, bien cristallisé (2,27 g).

Décomposition sans fusion à partir de 140°.

Analyse $C_{13}H_{12}N_2NaO_3S$ (300,30) :

	C	H
Tr.	46,14	4,81

Il n'a pas été possible d'obtenir de meilleure analyse pour ce sulfinate bien qu'il semble pur en RMN. Sa préparation se fait en solution concentrée car il est très soluble dans l'eau et entraîne vraisemblablement des sels minéraux. Il est impossible de le recristalliser et s'oxyde assez rapidement à l'état solide, même à 0°.

RMN : cf partie théorique.

UV (NaOH N) : λ_{max} 257 mμ, ε = 7 900; λ_{max} = 370 mμ,

Chlorure de p-chlorobenzyl-1 nicotinamide **2** *c*.

Obtenu par chauffage de la nicotinamide et du chlorure de *p*-chlorobenzyle dans le méthanol. Cristaux blancs. Recristallisé dans le méthanol, F > 260°.

Analyse $C_{13}H_{12}Cl_2N_2O$ (283,16) :

Calc. % : C 55,14 H 4,27
Tr. : [illegible]

RMN : cf. partie théorique.

p-Chlorobenzyl-1 sulfinate de sodium-1 dihydro-1,4 nicotinamide **1** *c.*

Même mode opératoire que pour **1** *b*. On obtient un produit jaune orange bien cristallisé (2,12 g). Décomposition sans fusion vers 140°.

Analyse $C_{13}H_{12}ClN_2NaO_3S$ (334,76) :

Calc. % : C 46,65 H 3,61
Tr. : 45,35 4,03.

(même remarque que pour **1** *b*).
RMN : cf. partie théorique.
UV (NaOH N) : λ_{max} = 258 mμ ; ε = 6 450 ; λ_{max} = 365 mμ, ε = 1 850.

Chlorure d'α-chlorobenzyl-1 nicotinamide **2** *c.*

Obtenu par chauffage de la nicotinamide et du chlorure d'α-chlorobenzyle dans le méthanol. Cristaux beiges recristallisés [illegible]

Analyse $C_{13}H_{11}Cl_2N_2O$ (284,160) :

Calc. % : C 54,74 H
4,50.

α-Chlorobenzyl-1 sulfinate de sodium-1 dihydro-1,4 nicotinamide **1** *d.*

Même mode opératoire que pour **1** *b*. On obtient un produit jaune bien cristallisé (2,2 g). Décomposition sans fusion vers 140°.

Analyse $C_{13}H_{12}ClN_2NaO_3S$ (334,76) :

Calc. % : C 46,65 H 3,61
Tr. : [illegible]

(même remarque que pour **1** *b*).
RMN : cf. partie théorique.
UV (NaOH N) : λ_{max} = 256 mμ, ε = 6 500 ; λ_{max} = 304 mμ, ε = 2 620.

Benzyl-1 dihydro-1,4 nicotinamide **3** *b.*

Ce produit est préparé selon (14).
[illegible]

p-Chlorobenzyl-1 dihydro-1,4 nicotinamide **3** *c.*

A une solution de chlorure **2** *c* (500 mg) dans l'eau (35 ml) on ajoute une solution de dithionite de sodium (500 mg) et de bicarbonate de sodium (1 g) dans l'eau (15 ml). La coloration initiale orange disparaît en quelques minutes et un trouble puis un précipité cristallin jaune apparaissent. Le mélange réactionnel est laissé 2 h à 0°, puis le précipité est filtré, lavé à l'eau et séché sous vide. Cristaux jaunes (280 mg) recristallisés deux fois dans le mélange méthanol/eau.
F 130-131°.

Analyse $C_{13}H_{13}ClN_2O$ (248,71) :

[illegible]

RMN : cf. partie théorique.

α-Chlorobenzyl-1 dihydro-1,4 nicotinamide **3** *d.*

A une solution du chlorure **2** *d* (300 mg) dans l'eau (15 ml) on ajoute une solution de dithionite de sodium (600 mg) et de bicarbonate de sodium (1,2 g) dans l'eau (10 ml). Après 2 h à 0° le précipité formé est filtré, lavé à l'eau et séché. Cristaux jaunes (256 mg), F = 135-136° qui sont recristallisés deux fois dans le mélange méthanol/eau.
[illegible]

Analyse $C_{13}H_{13}ClN_2O$ (248,71) :

Calc. % : C 62,78 H 5,27
Tr. : 62,54 5,33.

RMN : cf. partie théorique.

p-Chlorobenzyl-1 sulfinate de sodium-1 0,5 D-4 dihydro-1,4 nicotinamide.

La cristallisation de **2** *c* dans l'eau lourde conduit à **3** *c* possédant 0,5 D en position C-4. L'oxydation par l'oxyde d'argent suivi d'acidification par HCl mène à **2** *c* possédant 0,5 D en position C-4 (RMN). Enfin le traitement de ce chlorure par le dithionite permet d'isoler **1** *c*. Le spectre est identique à celui du sulfinate **1** *c* de référence sauf pour H — C-5 (superposition d'un doublet à quatre normal) et H — C-4 (intégration correspondant à 0,5 H).

Hydrolyse des sulfinates **1** *b, c, d.*

On dissout le sulfinate **1** *b* (100 mg) dans l'eau (10 ml) dégazée, sous azote. A cette solution on ajoute rapidement du chlorure de méthylène (10 ml) et on purge à l'azote. Après 10 min d'agitation énergique la vigoureuse la phase aqueuse s'est décolorée. Elle est extraite trois fois par 10 ml de chlorure de méthylène. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium et le solvant éliminé sous vide. Le pH de la phase aqueuse est passé de 7,5 à 6 durant l'hydrolyse. Le résidu (57 mg, 52 %) est dissout dans le deutérochloroforme. Son spectre de RMN est superposable à celui de la *p*-chlorobenzyl-1 dihydro-1,4 nicotinamide **3** *b*. Après une recristallisation dans méthanol/eau F = 122-123° (échantillon de référence 122-123°).
Les résultats sont analogues pour l'hydrolyse des sulfinates **1** *c* et **1** *d*.

Hydrolyse de sulfinates en présence d'un sel de pyridinium.

On dissout le sel de pyridinium dans l'eau dégazée, sous azote, puis on ajoute successivement, du chlorure de méthylène et le sulfinate en purgeant à l'azote après chaque opération. Pour la suite, même mode opératoire que ci-dessus. Le résidu sec est dissous dans le deutérochloroforme et on prend un spectre de RMN sur cette solution. Les rendements sont toujours du même ordre (40-50 %).
Pour déterminer la proportion des deux dihydro-1,4 nicotinamides dans le produit de réaction on utilise le rapport d'intégration des pics donnés en RMN par les hydrogènes benzyliques (précision ± 5 %). En effet dans les séries considérées les autres signaux donnés par les dihydro-1,4 nicotinamides se superposent.

Hydrolyse des sulfinates en solution acide.

L'hydrolyse est faite dans les mêmes conditions mais le pH de la solution de sel de pyridinium est ajusté à 3 par une solution 2 N de HCl. Le pH mesuré immédiatement après la dissolution du sulfinate est de 5-5,5, après extraction de 4-5. Dans les séries benzyl-1 et *o*-chlorobenzyl-1, en partant d'un sulfinate ou de l'autre les proportions de dihydronicotinamides sont les mêmes que si pH plus élevé. A un pH plus faible (3 après dissolution du sulfinate) le rendement en dihydro-1,4 nicotinamide devient trop faible pour être significatif.

Bromure de (dichloro-2,6) benzyl-1 cyano-3 pyridinium.

(Dichloro-2,6) benzyl-1 cyano-3 dihydro-1,4 pyridine.

Préparée selon (23).

Chlorure de benzyl-1 acétyl-3 pyridinium
et benzyl-1 acétyl-3 dihydro-1,4 pyridine.

Préparés selon (24).

Spectres UV de sulfinates diversement substitués en C-3

Mesurés en mélangeant une solution de sel de pyridinium (1 ml, $c = 1{,}6 . 10^{-3}$) à une solution de dithionite de sodium (4 ml, $c = 3{,}5 . 10^{-3}$) dans NaOH N, puis en faisant barboter de l'oxygène pendant quelques minutes pour éliminer l'excès de dithionite, enfin en transvasant le plus rapidement possible dans des cuves de 0,1 cm.

BIBLIOGRAPHIE.

(1) M. B. YARMOLINSKY et S. P. COLOWICK, *Biochim. biophys. Acta*, 1956, **20**, 177.

(2) K. WALLENFELS et H. SCHÜLY, *Ann.*, 1959, **621**, 178.

(3) E. M. KOSOWER et S. BAUER, *J. amer. chem. Soc.*, 1960, **82**, [illegible]

(4) W. S. CAUGHEY et K. A. SCHELLENBERG, *J. org. Che*[illegible] [illegible], [illegible]278.

(5) J. F. BIELLMANN et H. CALLOT, *Tetrahedron Letters*, 196[illegible]

(6) F. MICHEEL et H. SCHMITZ, *Chem. Ber.*, 1939 [illegible]

(7) J. F. BIELLMANN et H. CALLOT, Travaux [illegible]

(8) G. R. PETTIT, I. B. DOUGLASS et R. A. HI[illegible] *Chem.*, 1964, **42**, 23[illegible]

(9) Q. E. THOMPSON, *J. org. Chem.*, 1965, [illegible]

(10) J. F. BIELLMANN et H. CALLOT, *Chem.* [illegible]

[illegible]

(12) B. MILICEVIC et G. EIGENMANN, *Helv. chim. Acta*, 1963, **46**, [illegible]

(13) C. R. WASMUTH, R. L. DONNELL, C. E. HARDING et G. E. SHANKLE, *J. Soc. Dyers and Colourists*, 1965, **81**, 403.

(14) D. MAUZERALL et F. H. WESTHEIMER, *J. amer. chem. Soc.* 1955, **77**, 2261.

(15) J. F. BIELLMANN et H. CALLOT, Travaux non publiés.

(16) D. HOFMANN, E. M. KOSOWER et K. WALLENFELS, *J. amer. chem. Soc.*, 1961, **83**, 3314.

(17) K. WALLENFELS et H. DIECKMANN, *Ann.*, 1959, **621**, 166

(18) Entre autres : R. A. ABRAMOVITCH, G. M. SINGER et A. R. VINETTA, *Chem. Comm.*, 1967, p[illegible]

(19) [illegible] E. LYLE, *Chemical and Engineering News*, 10 Janvier 1966, p. 7[illegible]

(20) R. E. LYLE et G. J. GAUTHIER, *Tetrahedron Letters*, 1965, [illegible]

(21) Y. KAGAWA, *J. Biochem. (Tokyo)*, 1960, **47**, 104.

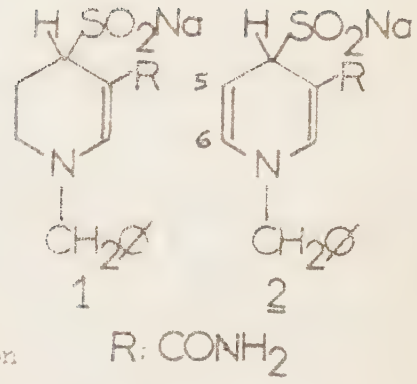
(22) F. KRÖHNKE et K. ELLEGAST, *Ann.*, 1956, **600**, 176.

(23) K. WALLENFELS et H. SCHÜLY, *Ann.*, 1959, **621**, 106.

(24) A. G. ANDERSON et G. BERKELHAMMER, [illegible]

Addendum 1

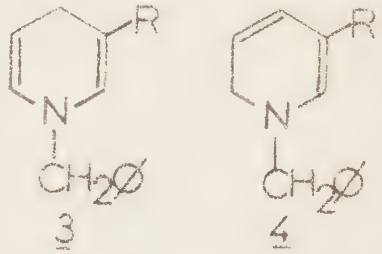
Hydrogénation de l'intermédiaire:



Dans le but d'obtenir un sulfinate du type 1, qui nous semblait devoir être plus stable que 2 nous avons essayé d'hydrogéner la double liaison 5-6 du composé 2.

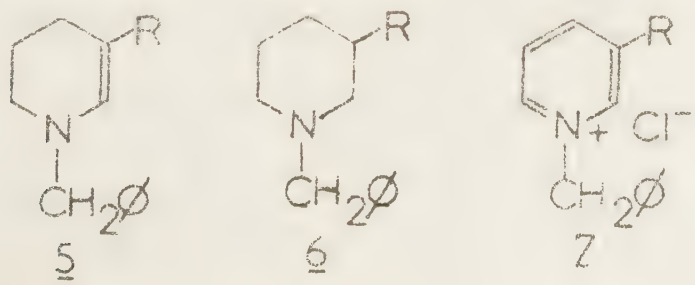
En solution aqueuse dans l'eau en présence de platine d'ADAMS le sulfinate 2 absorbe environ 1 équivalent d'hydrogène mais il précipite rapidement un mélange des dihydro-1,4 et 1,6 pyridine 3 et 4, insolubles dans l'eau.

La même réaction conduite dans l'eau lourde donne d'identiques mélange des deux dihydropyridines deutériées en C-2. Cette position C-2 s'explique par l'échange dans le sulfinate avant hydrogénation (réf. plus haut).



Pour expliquer ces résultats on peut admettre que l'introduction ces deux hydrogènes se fait en deux étapes: rupture de la liaison carbone-soufre avec élimination d'un anion sulfite HSO_3^- puis addition d'un hydrogène sur le noyau, l'intermédiaire restant attaché au platine puisqu'il n'y a pas incorporation de deutérium en provenance du solvant. L'obtention d'un mélange de deux produits reflète le caractère allylique des positions 4 et 6 par rapport à une double liaison en 5-6 ou 4-5.

Pour aider à l'identification d'éventuels composés hydrogénés de 2 nous avons préparé les tétrahydro-1,4,5,6 et hexahydropyridines correspondantes 5 et 6 par des méthodes classiques. Un essai d'hydrogénation du sel de pyridinium 7 dans les mêmes conditions que 2 amène directement à 5 puis 6 sans précipitation d'une dihydropyridine intermédiaire.



HYDROGENATIONS

1. Hydrogenation de la benzyl-1 dihydro-1,4 nicotinamide 3:

a) Benzyl-1 hexahydro-1,2,3,4,5,6 nicotinamide 6:

On dissout la benzyl-1 dihydro-1,4 nicotinamide (220mg) dans l'acétate d'éthyle (30ml) et on hydrogène à pression ordinaire en présence d'oxyde de Pt Adams. Après l'absorption de 44ml d'hydrogène (2 doubles liaisons = 45ml) on filtre et on élimine l'acétate d'éthyle sous vide. L'huile incolore obtenue (210mg) cristallise lentement. On recristallise le produit dans le mélange chlorure de méthylène/éther de pétrole (40-60°).

F_K = 124-126°

Analyse: $C_{13}H_{18}N_2O$

	C	H	N
Calc.%	71,52	8,31	12,83
Tr.	71,82	8,38	13,04

RMN ($CDCl_3$; réf. TMS)

H-C-4 + H-C-5 (4H)	δ = 100 Hz multiplet
H-C-2 + H-C-6 (4H)	δ = 150 Hz "
CH_2 benzylique	δ = 204 Hz singulet
NH_2	δ = 385 Hz bande large
Ar.	δ = 432 Hz singulet

Picrate ($EtOH-H_2O$)

F_K = 206°

Analyse: $C_{19}H_{21}N_5O_8$

	C	H	N
Calc.%	51,00	4,73	15,65
Tr.	50,87	4,84	15,61

b) Benzyl-1 tétrahydro-1,4,5,6 nicotinamide 5:

On dissout la benzyl-1 dihydro-1,4 nicotinamide (200mg) dans l'acétate d'éthyle (30ml) et on hydrogène à pression ordinaire en présence de palladium sur carbonate de calcium. On arrête l'hydrogénation après 2h (25ml absorbés; 21ml = 1 double liaison).

Après filtration [illegible] l'acétate d'éthyle [illegible]. On chromatographie l'huile incolore obtenue (195mg) sur une plaque de silice préparative [illegible].

- 40mg d'un produit cristallisé incolore identifié à la benzyl-1 hexahydro 1,2,3,4,5,6 nicotinamide (point de fusion, RF, RMN).

- 130mg d'une huile incolore, figée à température ordinaire, identifiée par RMN à la benzyl-1 tétrahydro-1,4,5,6 nicotinamide.

RMN [illegible], CDCl

H-C-5 (2H)	δ = 110 Hz multiplet
H-C-4 (2H)	δ = 128 Hz "
H-C-6 (2H)	δ = 175 Hz "
CH_2 benzylique	δ = 251 Hz singulet
aromatiques	δ = 433 Hz "
NH_2	δ = 542 Hz bande large
H-C-2	δ = 450 Hz singulet

Picrate (EtOH)

F_K = [illegible]

Analyse: $C_{19}H_{19}N_5O_9$

Calc.%	C	51,23	H	4,30	N 15,73
Tr.		51,38		4,31	16,06

Hydrogénation de la benzyl-1 sulfinate de sodium-4 dihydro-1,4 nicotinamide 2

a) On dissout dans l'eau (30ml) de la soude (50mg) puis du sulfinate (300mg) et on hydrogène à pression ordinaire en présence de PtO_2 Adams. Après l'absorption de 18ml d'hydrogène un abondant précipité jaune sale, mal cristallisé, se forme et l'absorption s'arrête. Après filtration on extrait le mélange réactionnel par le chlorure de méthylène (2 x 30ml). On sèche sur sulfate de sodium puis on élimine le chlorure de méthylène sous vide. On dissout 40mg de l'huile jaune obtenue (160mg) dans le deutériochloroforme (0,5ml). Le spectre de RMN permet d'identifier 2 produits majeurs dans le mélange.

- benzyl-1 dihydro-1,4 nicotinamide 3 60%
- " " 1,6 " 4 30%

b) Hydrogénation dans D_2O/NaCD:

On emploie la même méthode que précédemment. Le mélange obtenu présente les mêmes proportions de 1,4 et 1,6 dihydro nicotinamides. Le spectre de RMN permet d'identifier:

la benzyl-1 deutério-2 dihydro-1,4 nicotinamide 60%
" " " 1,6 " 30%

L'intégration des pics intégrés par les hydrogènes autres que H-C-2 est normale.

3. Hydrogénation du chlorure de benzyl-1 carbamido-3 pyridinium 7:

On hydrogène le chlorure dans les mêmes conditions que le sulfinate précédent en présence de PtO_2 Adams. Suivant la durée de l'hydrogénation on obtient après extraction un mélange de benzyl-1 tétrahydro-1,4,5,6 nicotinamide et de benzyl-1 hexahydro-1,2,3,4,5,6 nicotinamide soit de dernier produit seul. Ces deux produits sont identifiés par chromatopla[illegible] analytique et par RMN.

REDUCTION

D'ANALOGUES DE SELS DE NICOTINAMIDE

SUBSTITUES SUR LE CYCLE

Extrait du *Bulletin de la Société* ...

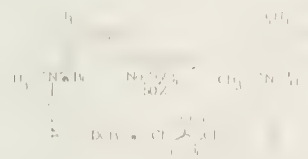
N° 184. — Réduction d'analog... (1)

(Laboratoire associé au CNRS ... se-Pascal, 67-Strasbourg.)

...pes méthyles sur le cycle. L'interaction stéri... ...l'analogues de la nicotinamide portant ... en C-6 entraîne une forte ... ou N-2',6'-dichlorobenzyl ... de dihydro-1,6 à côté de 60 % de dih... de N-2',6'-dichlorob... ...plus en C-2 et C-6 pour l...

Introduction.

En 1959 Wallenfels et Schuly (1) ... du bromure d'oo'-dichlorobenzyl ... nicotinamide 1. Selon ces auteurs la réduc... ...drure de sodium conduit à un produ... ...ture d'une dihydro-1,2 pyridine, ...conduisant lentement, et avec ... faible, au même produit 2 (fig. 1). ... Kosower (2) a tiré argument de cette réduct...



Wallenfels et Schuly 1959

Fig. 1

...a formation rapide d'un com... ...puis à une décomposition lente ... ...expliquent par l'enc... ...benzyle en C-1. ...résultats (1) ne nous permettant ... ...réduction anormale, nous avons ... ...d'autres sels de pyridinium ... des substrats ou le mécani...

...ction du bromure 1.

...e 1 par le dithionite de so... ...(1) conduit avec un ren... de ...vitesse de réaction ... ...nette, à un produit ... ...par le borohydrure de sodium ...

(1) Cette publication constitue une partie de la thèse ... Sciences de H. J. C. qui doit être soutenue en 1... ...des Sciences de l'Université de Strasbourg.

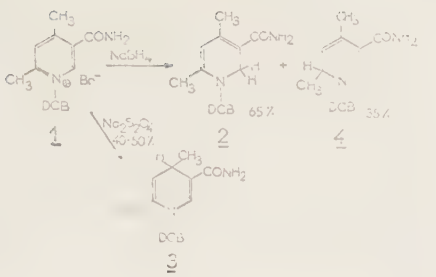
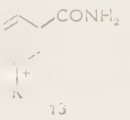


Fig. 2.

réactionnel environ 35 % de l'isomère dihydro-1,6 pyridine 4. Ce produit 4 n'a pu être isolé pur mais a été caractérisé dans un mélange d'environ 1 à 1 de 2 et de 4. Ces résultats reproduits plusieurs fois sont différents de décrits par WALLENFELS et SCHÜLY.

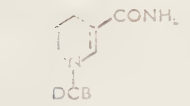
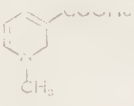
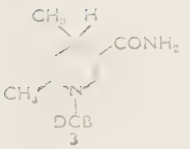
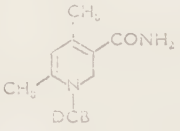
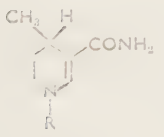
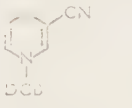
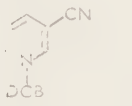
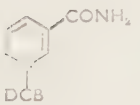
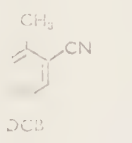
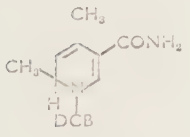
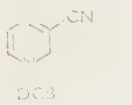
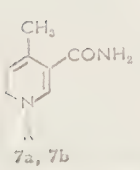
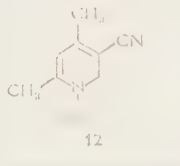
L'absence de coloration jaune initiale lors de la réaction par le dithionite exclut la formation en concentrations notables de l'intermédiaire, comme c'est le cas en série nicotinamide. La très faible affinité de 4 pour l'ion cyanure (voir plus loin) montre que le caractère électrophile de 4 est diminué par rapport à celui des R-1 nicotinamides 13.



13

Cette désactivation ne peut pas être expliquée par le seul effet électronique des deux groupes méthyles. Nous pensons que l'encombrement dû au méthyle en C-4 amène le groupe amide à être perpendiculaire au plan du cycle et qu'ainsi l'effet électroattracteur du groupe amide est fortement perturbé. Pour confirmer cette hypothèse nous avons étudié les sels de R-1 méthyl-4 nicotinamide (qui permettent d'évaluer l'effet éventuel du méthyle en C-6), et les sels de R-1 diméthyl-4,6 cyano-3 et R-1 méthyl-4 cyano-3 pyridinium dont le groupe cyano ne doit être que peu sensible à l'effet stérique du méthyle en C-4.

Spectres UV.

	λ_{max} (mμ)		λ_{max} (mμ)	
	350	7 500 (6)		432	5 750
 3	333	5 500	 2	392 392	4 600 4 720 (1)
 6a, 6b	a 336 b 339	6 450 7 300		335	6 250 (6)
				350 240	6 020 6 100 (6)
	358 265	7 400 9 [illegible] (6)	 9	347 242	5 250 5 350
 4	(350) (264)	(4 [illegible]) (5 [illegible])	 10	390	4 400
 7a, 7b	a 350 262 b 348 264	5 [illegible] 6 [illegible] 5 [illegible] 8 [illegible]	 12	385	5 000

II. — Résultats en série R-1 méthyl-4 nicotinamide, R-1 diméthyl-4,6 cyano-3 et R-1 méthyl-4 cyano-3 pyridinium.

Les réductions de R-1 méthyl-4 nicotinamides ont été effectuées sur deux produits *5a* et *5b*, ce dernier en raison de l'extrême insolubilité des produits en série N-*oo'*-dichlorobenzyl, qui rend la caractérisation de ces produits difficile. Par suite de cette même insolubilité, les rendements sont meilleurs en série *5a*. La réduction de *5a* et *5b* par le dithionite de sodium est à nouveau lente et la solution est très peu colorée. L'affinité de **5** pour l'ion cyanure est faible (voir plus loin). L'anomalie de la réaction de réduction de **1** est donc bien attribuable pour une grande partie au groupe méthyle en C-4. Les expériences avec les sels de pyridinium ayant une fonction nitrile en C-3 confirment cette façon de voir (fig. 3 et 4).

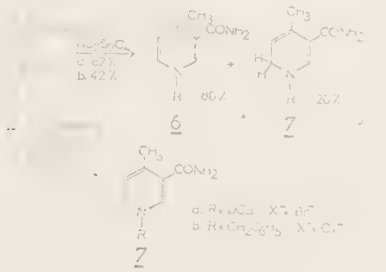


Fig. 3.

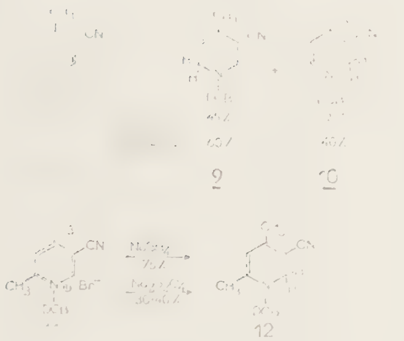


Fig. 4.

Les bromures de N-*oo'*-dichlorobenzyl méthyl-4 et diméthyl-4,6 cyano-3 pyridinium **8** et **11** ont une réactivité tout à fait différente de celle des amides **1** et **5**. En effet la réaction avec le dithionite est très rapide : on note l'apparition immédiate d'une coloration rouge, puis décoloration suivie de la précipitation des dihydropyridines, ceci en quelques secondes au maximum dans les conditions habituelles de température et de pH. A côté des dihydropyridines, on observe des produits très polaires qui pourraient provenir d'une réaction d'ouverture du cycle pyridinium. Nous n'avons pas cherché à les caractériser. Nous allons présenter les arguments de structure pour les produits obtenus dans ces réductions, puis nous essayerons d'interpréter les résultats.

III. — Preuves de structure.

Les spectres d'absorption UV permettent de distinguer entre les dihydropyridines isomères possibles dans chaque cas, (5-6) :

— dihydro-1,4 : bande unique vers 350 mμ,
— dihydro-1,2 : bande unique vers 400 mμ,
— dihydro-1,6 : 2 bandes vers 260 et 350 mμ.

TABLEAU II. — *Spectres de RMN.*

	Solv.	H-2	H-4	H-5	H-6	Me-4	Me-6	CH2 bzl	aro.	J_{23}	J_{45}	J_{56}	J_{Me44}	J_{Me45}	J_{Me46}	J_{Me66}
2	*a*	221 SL	—	282 SL	—	113 S	1[illegible]2 S	27[illegible]	451	—	—	—	—	—	—	—
3	*b*	413 S	187 5 pics	279 DL	—	62 D	1[illegible]5 SL	287 S	441 M	—	5,5	—	6,2	—	—	—
4	*a*	428 S	—	(*)	(*)	103 SL	[illegible]6 D	218 D 236 D (J = 13 Hz)	445 S	—	—	(*)	—	—	—	6,0
6*a*	*a*	421 D	200 5 pics	270 DD	355 DD	53 D	—	278 S	451 S	2,5	5	7	6,2	—	—	—
6*b*	*b*	428 D	196 5 pics	285 DD	316 DD	67 D	—	258 S	43[illegible] S	1,6	5	8	6,2	—	—	—
7*a*	*a*	430 S	—	275 M	232 M	111 SL	—	269 S	440 S	—	—	—	—	—	—	—
7*b*	*b*	443 S	—	285 M	2[illegible]2 6 pics	118 Q	—	252 S	440 S	—	—	3,5	—	1,7	1,7	—
9	*b*	410 S	—	285 M	245 6 pics	106 Q	—	267 S	442 M	—	—	3,5	—	1,7	1,7	—
10	*b*	239 SL	—	281 D	387 D	115 SL	—	267 S	443 M	—	—	7	—	—	—	—
12	*b*	221 SL	—	267 SL	—	114 SL	1.7 S	275 S	441 M	—	—	—	—	—	—	—

Multiplicité : S : singulet, D : doublet, T : triplet, Q : quartet, M : massif, L : large.
Solvant : *a* : DMSO-d_6, réf. DMSO-d_5 ; *b* : $CDCl_3$, réf. TMS.
(*) Signaux masqués par l'isomère dihydro-1,2.

Les valeurs obtenues dans le cas de cycles portant des substituants méthyles montrent une diminution en λ_{max}. Cet effet est particulièrement net si l'on compare les données de 3 et 6 d'une part, celles de l'analogue 2 ou succédané d'autre part. Cet effet dû aux méthyles est comparable à ceux déjà décrits dans la littérature (7-8), (tableau I).

L'observation en RMN des pics des six groupes méthyles du cycle pernet, suivant leur multiplicité, de confirmer la structure proposée (tableau II).

Il est intéressant de noter l'importance des constantes de couplage homoallylique ($J_{méthyl-4,6} = 1,7$ Hz) dans les composés 7 et 9. Des valeurs du même ordre avaient déjà été signalées dans des systèmes voisins (9).

IV. — Interprétation des résultats.

1. — *Réduction par le dithionite.*

a) *Réactivité.*

En comparant la réactivité des sels de pyridinium 1 et 5 à celle de 13, on s'aperçoit que 13 est beaucoup plus électrophile que 1 et 5. Les sels de pyridinium 1 et 5 ont très peu d'affinité pour l'ion cyanure. En mesurant le spectre d'absorption dans l'UV de 1, 5*a* et 5*b* en présence de l'ion cyanure en quantité telle que pour 13 l'addition soit proche de 100 %, on n'observe pour 1 et 5 que très peu d'addition. L'affinité de 1 et 5 pour le dithionite de sodium est faible, puisqu'en rajoutant le réactif à une solution de 1 ou 5, on n'observe pas la couleur de l'intermédiaire. Ceci a été confirmé par une étude de RMN dans l'eau lourde où, dans une solution diluée de chlorure benzyl-1 diméthyl-4,6 nicotinamide ou de 5*a*, en présence de dithionite de sodium, on observe seulement les signaux des pyridiniums (*).

La réduction par le dithionite de 5 et 13 est très rapide et se déroule à un pH alcalin au pied l'intermédiaire observé dans la réduction de 13 est stable et les produits de la réduction ne sont pas des dihydro-1,4 pyridines mais un mélange de dihydro-1,2 et dihydro-1,6 pyridines : pour le bromure 8 et la dihydro-1,2 pyridine pour le bromure 11. L'addition de l'ion cyanure sur les produits 8 et 11 semble complexe. Tout d'abord cette addition est complète dans les conditions décrites plus haut, mais le spectre UV où on note un déplacement de l'abs[illegible] vers les grandes longueurs d'onde, est difficile à interpréter en admettant un seul produit d'addition. Il semble qu'il y ait plusieurs produits correspondant à l'addition soit en C-2, soit en C-4, soit en C-6. Nous n'avons pas cherché à interpréter ces spectres par suite de l'absence de données sur les différentes dihydropyridines dans ces séries. Ceci nécessiterait correspondant à un contrôle thermodynamique de l'addition qui ne s'effectue donc pas exclusivement en C-4. La grande affinité des bromures 8 et 11 pour l'ion cyanure est en accord avec la formation visible des intermédiaires. La décomposition de ces intermédiaires, substitués en C-2 (et en C-6 pour 8) est bien plus rapide que dans le cas des sulfinates en série nicotinamide 12. Toutefois il convient de ne pas perdre de vue qu'il ne s'agit pas des mêmes sulfinates et par suite il n'est pas surprenant que leur vitesse de décomposition ne soit pas comparable. Dans la réduction de 13 par le dithionite de sodium il ne se forme pas de sulfinate en C-2 ou en C-6, puisqu'on n'observe pas de dihydro-1,2 ou dihydro-1,6 pyridine et que la décomposition des sulfinates en C-2 et C-6 qui devraient avoir une réactivité voisine de ceux formés lors de la réduction de 5 et de 11, devrait être plus rapide que celle du sulfinate en C-4.

Nos résultats sont en accord avec les propriétés décrites par Walter et Kaplan pour un analogue du NAD$^+$: le méthyl-4 NAD$^+$. Ces auteurs montrent que cet analogue de coenzyme n'a que peu d'affinité pour le cyanure et qu'il n'est pas réduit par le dithionite dans les conditions habituelles. Le fait que le méthyl-4 NAD$^+$ n'agit pas comme coenzyme pour un certain nombre d'alcooldéshydrogénases (10), ne signifie nullement que le groupe méthyle en C-4 empêche, par contrainte stérique, la fixation de cet analogue sur l'enzyme, mais que son caractère électrophile est fortement diminué et que son potentiel d'oxydoréduction est défavorable à l'oxydation des alcools par cet analogue.

b) *Orientation de la réduction.*

Dans la réduction des sels de nicotinamide par le dithionite de sodium, le contrôle thermodynamique de l'addition définit l'orientation de la réduction. On explique ainsi l'obtention exclusive de dihydro-1,4 pyridines par réduction des sels de nicotinamide (4). La vitesse de décomposition de l'intermédiaire doit être plus faible que la vitesse d'échange. Il est difficile d'apprécier l'influence de modifications structurales sur ces deux vitesses. De plus il est possible qu'en série substituée la dihydropyridine la plus stable ne soit pas la dihydro-1,4.

Pour la réduction de 1 et 5, on ne peut pas employer les critères employés précédemment dans le cas de 13, mais on pourrait s'attendre à l'obtention de dihydro 1,4 pyridine, où l'interaction entre le groupe méthyle et le groupe amide est plus faible que dans le produit de départ. Cependant ces considérations ne s'appliquent pas nécessairement au sulfinate intermédiaire où l'interaction du groupe méthyle en du sulfinate avec le groupe amide n'est probablement pas inférieure à celle du groupe méthyle et de l'amide dans le pyridinium. Nos résultats ne sont pas explicables par des considérations aussi simples ; ou la réduction n'est pas soumise au contrôle thermodynamique ou la stabilité relative des dihydro-1,4 et -1,6 pyridines est modifiée par l'introduction d'un groupe méthyle en C-4.

Le passage de l'amide au nitrile en C-3 modifie tout à fait l'orientation. L'addition du cyanure sur les bromures 3 et 11 se fait en plusieurs centres. Il n'est donc pas surprenant que dans le cas du produit 3 on obtienne un mélange de dihydro 1,2 et 1,6. Dans ces séries une prévision de l'orientation est difficile à faire. Les conditions expérimentales ne permettent pas de savoir si la réaction s'effectue pour les pyridiniums 3 et 11 sous contrôle cinétique ou thermodynamique.

2. — *Réduction par le borohydrure de sodium.*

Cette réaction est cinétique, irréversible et sensible à l'encombrement stérique (11). Ceci implique une grande influence de la charge portée par les trois positions réactives C-2, C-4 et C-6, et de l'encombrement respectif de ces trois positions, ces paramètres étant déterminés par la position des groupes méthyles sur le cycle. La position C-6 et la position la plus favorisée dans les sels substitués en C-3. Dans la réduction du bromure 1, la position C-4, déjà défavorisée, est éliminée par suite de la présence du méthyle. La réduction se fait en C-2 et C-6, le méthyle en C-6 défavorisant cette position. La réduction du pyridinium 5 se fait en C-6, position normale et position la plus chargée. Dans le cas de cyano-4 pyridinium 4 et 11, le groupe cyano, de faible taille, amène les positions C-2 et C-6 à être équivalentes, ce qui explique la réduction du bromure 3 en dihydropyridines 9 et 10. L'effet du méthyle en C-6 oriente totalement vers C-2 la réduction du bromure 11 en dihydro-1,2 pyridine 12.

(*) Nous avons employé le chlorure de benzyl-1 diméthyl-4,6 nicotinamide et 5*b* pour des raisons de solubilité, la nature du substituant porté par l'azote ne modifiant pas notablement la réactivité du pyridinium. Le spectre observé est celui du sel dont tous les hydrogènes des groupes méthyles sont remplacés par du deutérium.

Conclusion.

Cette étude montre la difficulté de prévoir les modifications de réactivité qu'entraîne l'introduction d'un groupe méthyle sur un cycle pyridinium.

Partie expérimentale.

Indications générales.

Les points de fusion ont été déterminés au banc chauffant Kofler. Les spectres de résonance magnétique nucléaire RMN ont été mesurés à 60 MHz sur un appareil Varian A-60. Les déplacements chimiques (δ) (références internes : tétraméthylsilane = 0 et DMSO-d_5 = 150 Hz) et les constantes de couplage sont exprimés en Hz. Les microanalyses ont été effectuées à la division de Strasbourg du Service Central de Microanalyse du CNRS. Les spectres d'absorption dans l'ultraviolet ont été mesurés sur un spectrophotomètre Beckmann DK-2.

Les chromatographies analytiques (CPA) et préparatives [illegible] sont des plaques [illegible] de Kieselgel F-254 Merck. Le [illegible] a été fait par des mélanges de cyclohexane et d'acétate d'éthyle [illegible] pour les nitriles et d'acétate d'éthyle et de [illegible] pour les amides. Les CPA sont révélées à l'UV [illegible], les [illegible] à l'UV.

Bromure de dichlorobenzyl-1 diméthyl-4,6 nicotinamide 1.

[illegible] a été décrit (1) [illegible] Nous avons préféré chauffer à reflux pendant [illegible] h une solution de diméthyl-4,6 nicotinamide (300 mg) (13) et de bromure de [illegible] (500 mg) dans l'acétonitrile (4 ml). On obtient un bromure [illegible] qui cristallise dans le milieu réactionnel (620 mg, 67 %).

F = 255-260°.

RMN (DMSO-d_6; réf. DMSO-d_5) : méthyle C-4 [illegible] Hz; méthyle C-6 171 Hz; CH_2 benzylique 361 Hz; aromatiques 459 Hz; H — C-5 485 Hz; H — C-2 [illegible] Hz.

UV (MeOH) : λ_{max} = 273 nm, ε = 5 500.

Réduction du bromure 1 par le dithionite de sodium.

On dissout le bromure 1 (290 mg) dans l'eau (10 ml). On ajoute une solution de dithionite de sodium (600 mg) et de carbonate de sodium (500 mg) dans l'eau (10 ml). On observe immédiatement une très légère coloration jaune puis, après 1 h environ la solution se trouble et un précipité jaune se forme lentement. Après 24 h on filtre, on lave le précipité à l'eau et on sèche le produit [illegible] sous vide. On obtient un produit jaune (92 mg; 40 %) homogène en CPA identifié à la dihydro-1,4 pyridine 3.

F = 155-156°.

Après une recristallisation dans méthanol/eau :

F = 158-160°.

Analyse $C_{15}H_{16}Cl_2N_2O$:

Calc. % :			
Tr. :	56,56	5,36	

Réduction du bromure 1 par le borohydrure de sodium.

On dissout le bromure 1 (300 mg) dans l'eau (20 ml) et on ajoute goutte à goutte pendant 10 mn une solution de borohydrure de sodium (70 mg) et de carbonate de sodium (500 mg) dans l'eau (10 ml). On observe immédiatement une coloration jaune vif et un précipité jaune. On laisse le mélange réactionnel [illegible], puis on filtre, on lave le précipité à l'eau et on le sèche. On obtient 234 mg de produit (97 %) très peu soluble dans les solvants organiques à froid. On observe en CPA 3 taches : deux produits majeurs (RF = 0,7 et 0,8) et une trace d'un produit beaucoup moins important (RF = 0,9). UV (MeOH) sur le brut : bande large (λ_{max} = 350 nm, ε = 2 500), épaulement vers 500 nm, ε = 2 500, fort épaulement vers 260-270 nm, ε = 2 000-2 300.

Après deux recristallisations dans le méthanol on obtient un produit jaune vif identifié à la dichlorobenzyl-1 diméthyl-4,6 dihydro-1,2 nicotinamide 2 dont les données RMN et UV sont identiques à celles de la littérature (1-13).

On ajoute de l'eau au filtrat, on filtre et on sèche le précipité obtenu.

RMN (DMSO-d_6; réf. DMSO-d_5) : mélange des isomères 2 et 4.

UV (MeOH) : superposition de la bande de l'isomère 2 et de deux bandes attribuables à l'isomère 4.

Analyse $C_{15}H_{16}Cl_2N_2O$: Calc. % : N 9,01

Chlorure de benzyl-1 diméthyl-4,6 nicotinamide.

On chauffe à reflux pendant 20 h une solution de diméthyl-4,6 nicotinamide (300 mg) et de chlorure de benzyle (0,8 ml) dans l'acétonitrile (15 ml). On ajoute 20 ml d'éther à la solution. Le sel se sépare sous forme d'une huile qui cristallise lentement (300 mg, 55 %). On recristallise l'échantillon analytique dans MeOH/éther.

F = 260-265° (décomposition).

	C 65,11	H 6,19	
Tr.	64,81	6,22	10,17.

RMN (D_2O; réf. TMS-3 propanesulfonate de sodium) : méthyle C-4 156 Hz; méthyle C-6 160 Hz; CH_2 benzylique 343 Hz; aromatiques 443 Hz; H — C-5 472 Hz; H — C-2 531 Hz.

Bromure de dichlorobenzyl-1 méthyl-4 nicotinamide 5 a.

On dissout la méthyl-4 nicotinamide (350 mg) (14) et le bromure de dichlorobenzyle (600 mg) dans l'acétonitrile bouillant (15 ml). Après 1 h de reflux on décante les cristaux, on les lave à l'acétone, puis on les sèche sous vide. On obtient 800 mg de cristaux incolores.

Analyse $C_{14}H_{13}BrCl_2N_2O$:

Calc. % :	C 44,71	H 3,49	
Tr.	44,50	3,51	7,49.

RMN (D_2O; réf. TMS-3 propanesulfonate de sodium) : méthyle C-4 149 Hz; CH_2 benzylique 362 Hz; aromatiques 458 Hz; H — C-5 476 Hz; H — C-6 520 Hz; H — C-2 532 Hz;

Réduction du bromure 5 a par le dithionite de sodium.

On dissout le bromure 5 a (300 mg) dans l'eau (15 ml) et on ajoute une solution de dithionite de sodium (400 mg) et de carbonate de sodium (400 mg) dans l'eau (15 ml). On observe l'apparition immédiate d'une coloration jaune pâle, puis un précipité après 1/2 h. Après 2 h à température ordinaire on filtre le mélange réactionnel, on lave le précipité à l'eau et on le sèche sous vide. On obtient un produit jaune (130 mg). En CPA on observe deux composés, le produit majeur étant fluorescent en UV. On reprend le mélange par 15 ml de méthanol bouillant. La fraction insoluble (76 %) est identifiée à la dichlorobenzyl-1 méthyl-4 dihydro-1,6 nicotinamide 7 a (UV). La fraction soluble précipite par addition d'eau. On l'identifie à la dichlorobenzyl-1 méthyl-4 dihydro-1,4 nicotinamide 6 a, contaminée par des traces du produit précédent.

F = décomposition à partir de 150°.

Analyse $C_{14}H_{14}Cl_2N_2O$: Calc. % : N 9,43

Réduction du bromure 5 a par le borohydrure de sodium.

On dissout le bromure 5 a (300 mg) dans l'eau (20 ml). On y ajoute une solution de borohydrure de sodium (70 mg) et de carbonate de sodium (300 mg) dans l'eau (20 ml). On observe dès les premières gouttes une coloration jaune vif puis la formation d'un précipité. Après l'addition on laisse le mélange réactionnel à 0° pendant 2 h, puis on filtre, on lave à l'eau et on sèche sous vide. On obtient un produit cristallisé jaune vif (217 mg), homogène en CPA, identifié à la dichlorobenzyl-1 méthyl-4 dihydro-1,6

nicotinamide **7** *a*. L'échantillon analytique est recristallisé dans le méthanol.
F = décomposition à partir de 150°.

Analyse $C_{14}H_{11}Cl_2N_2O$: Calc. % : N 9,43
Tr. : : 9,67.

Chlorure de benzyl-1 méthyl-4 nicotinamide 5 b.

On dissout la méthyl-4 nicotinamide (500 mg) dans l'acétonitrile bouillant (15 ml) et on rajoute 1 ml de chlorure de benzyle. Après 15 h à reflux on élimine la moitié de l'acétonitrile au bain-marie, on refroidit et on décante les cristaux formés (540 mg) on les lave à l'acétone et on les sèche sous vide.
F = 206-209°.

Analyse $C_{14}H_{15}ClN_2O$:

Calc. % :	C 64,00	H 5,75	N 10,68
Tr. :	63,98	5,71	10,73.

RMN (D_2O; réf. TMS-3 propanesulfonate de sodium) : méthyle C-4 156 Hz; CH_2 benzylique 345 Hz; aromatiques 447 Hz; H — C-5 469 Hz; H — C-6 528 Hz; H — C-2 535 Hz; J 5-6 = 6,9 Hz; J 2-6 = 1,5 Hz.
UV (MeOH) : λ_{max} = 267 mμ, ε = 4 930.

Réduction du chlorure 5 b par le dithionite de sodium.

On dissout le chlorure **5** *b* (90 mg) dans l'eau (10 ml) et on y ajoute une solution de dithionite de sodium (100 mg) et de bicarbonate de sodium (300 mg) dans l'eau (10 ml). La solution se colore légèrement en jaune et après 1/2 h un précipité se forme. On laisse le mélange 7 h à température ordinaire puis on filtre, lave le précipité à l'eau et on le sèche sous vide. On obtient un produit cristallisé jaune (35 mg; 42 %). C'est la benzyl-1 méthyl-4 dihydro-1,4 nicotinamide **6** *b*, qu'on recristallise dans le mélange méthanol-eau.
F = 117-118°.

Analyse $C_{14}H_{16}N_2O$:

Calc. % :	C 73,66	H 7,06	
Tr. :	73,51	7,16	12,13.

La RMN permet de détecter dans le produit brut environ 20 % de l'isomère **7** *b*.

Réduction du chlorure 5 b par le borohydrure de sodium.

On dissout le chlorure **5** *b* (210 mg) dans l'eau (15 ml) et on y ajoute goutte à goutte pendant 10 mn une solution de borohydrure de sodium (60 mg) et de carbonate de sodium (250 mg) dans l'eau (15 ml). Il se forme un abondant précipité jaune vif. On laisse le mélange réactionnel 2 h à 0° puis on filtre, lave le précipité à l'eau, et sèche le produit sous vide. On obtient 120 mg de cristaux jaune vif (66 %) : c'est la benzyl-1 méthyl-4 dihydro-1,6 nicotinamide **7** *b* qu'on recristallise dans le mélange méthanol-eau.
F = 145-150° (décomposition).

Analyse $C_{14}H_{16}N_2O$:

Calc. % :	C 73,66	H 7,06	N 12,27
Tr. :	72,70	7,02	12,24.

Bromure de dichlorobenzyl-1 cyano-3 méthyl-4 pyridinium 8.

On dissout la cyano-3 méthyl-4 pyridine (500 mg) (15) et le bromure de dichlorobenzyle (1 g) dans 10 ml d'acétone. On chauffe cette solution pendant 12 h à 100° dans une bombe. Après élimination de l'acétone on reprend l'huile brune obtenue par 20 ml d'eau et on extrait 3 fois cette solution à l'éther puis on l'agite avec du charbon actif, on filtre et on élimine l'eau sous pression réduite. On recristallise le solide obtenu dans MeOH-éther. Cristaux légèrement colorés en vert (650 mg).
F = 198-202°.

Analyse $C_{14}H_{11}BrCl_2N_2$:

Calc. % :	C 46,96	H 3,10	N 7,83
Tr. :	47,55	3,25	7,81.

RMN (D_2O; réf. TMS-3 propanesulfonate de sodium) : méthyle C-4 159 Hz; CH_2 benzylique 355 Hz; aromatiques 443 Hz; [illegible]
J 5-6 = 7 Hz; J 2-6 = 1,5 Hz.
UV (MeOH) : λ_{max} = 275 mμ, ε = 4 120.

Réduction du bromure 8 par le dithionite de sodium.

On dissout le bromure **8** (110 mg) dans l'eau (15 ml) et on y ajoute une solution de dithionite de sodium (150 mg) et de bicarbonate de sodium (300 mg) dans l'eau (10 ml). On observe une coloration orange immédiate puis après quelques secondes la solution se trouble et se décolore. On laisse le mélange réactionnel 10 mn à température ordinaire puis on l'extrait par trois fois 20 ml de chlorure de méthylène, on sèche sur sulfate de sodium, puis on élimine le solvant à froid sous vide. On obtient une huile fortement colorée (87 mg). Le spectre de RMN du brut permet d'identifier 55 % de dihydropyridines dont 60 % de **9** et 40 % de **10**. Les autres produits de la réaction sont très polaires et fortement colorés.

Réduction du bromure 8 par le borohydrure de sodium.

On dissout le bromure **8** (110 mg) dans l'eau (10 ml), on refroidit à 0° et on ajoute goutte à goutte en agitant une solution de borohydrure de sodium (20 mg) et de carbonate de sodium (100 mg) dans l'eau (10 ml). On observe une vive coloration jaune puis la séparation d'une huile jaune. On laisse le mélange à 0° pendant 1 h puis on l'extrait trois fois par 10 ml de chlorure de méthylène, on sèche sur sulfate de sodium puis on élimine le chlorure de méthylène à froid sous vide. On obtient un produit jaune orange, cristallisé (80 mg; 93 %) identifié à un mélange 55/45 des dihydropyridines **9** et **10**. On sépare les deux produits par CPP.
Dichlorobenzyl-1 cyano-3 méthyl-4 dihydro-1,6 pyridine **9** : F = décomposition à partir de 155-160°.

Analyse $C_{14}H_{12}Cl_2N_2$: Calc. % : N 10,03
Tr. : 9,90.

Dichlorobenzyl-1 cyano-3 méthyl-4 dihydro-1,2 pyridine **10** : F = 114-116°.

Analyse $C_{14}H_{12}Cl_2N_2$: Calc. % : N 10,03
Tr. : 9,75.

Bromure de dichlorobenzyl-1 cyano-3 diméthyl-4,6 pyridinium 11.

On chauffe à reflux à l'abri de la lumière pendant 10 j une solution de cyano-3 diméthyl-4,6 pyridine (12) et de bromure de dichlorobenzyle dans l'acétonitrile. On élimine l'acétonitrile au bain-marie et on reprend le résidu par l'eau et l'éther. On extrait trois fois la phase aqueuse à l'éther et on élimine l'eau sous vide. Le rendement de la réaction est très faible (environ 10 %). L'huile obtenue ne cristallise pas.
RMN (D_2O; réf. TMS-3 propanesulfonate de sodium) : méthyle C-4 164 Hz; méthyle C-6 181 Hz; CH_2 benzylique 349 Hz; aromatiques 447 Hz; H — C-5 481 Hz; H — C-2 564 Hz.
Dans la suite on utilisera pour les réductions une solution aqueuse de cette huile à environ 1/100.

Réduction du bromure 11 par le dithionite de sodium.

A 2 ml de solution du bromure **11** on ajoute une solution de dithionite de sodium (100 mg) et de bicarbonate de sodium (300 mg) dans l'eau (5 ml). Après 10 mn on extrait la solution brune obtenue par le chlorure de méthylène. On sèche sur sulfate de sodium et on élimine le chlorure de méthylène à froid sous vide. En CPP on n'observe qu'une bande de RF attendu pour une dihydropyridine; on l'élue à l'acétate d'éthyle. Le spectre UV du produit obtenu (5 mg) est superposable à celui du produit de réduction par le borohydrure 12.

Réduction du bromure 11 par le borohydrure de sodium.

A 10 ml de solution du bromure **11** on ajoute goutte à goutte une solution de borohydrure de sodium (20 mg) et de carbonate de sodium (100 mg) dans l'eau (10 ml). On laisse le mélange jaune obtenu 1 h à 0° puis on l'extrait trois fois par 10 ml de chlo-

rure de méthylène. On sèche sur sulfate de sodium anh. et élimine le solvant sous vide à froid. On extrait une huile jaune (50 mg) identifiée à la dichloro-benzyl-1 cyano-3 dihydroxy-4,6 dihydro-1,2 pyridine 12. On reprend l'huile par le pentane à chaud. L'addition d'eau fait cristalliser le produit en paillettes jaune vif.

F = 96-98°.

L'instabilité de ce produit ne nous a pas permis d'obtenir une bonne analyse élémentaire. Cependant les données spectrales sont en plein accord avec la structure proposée.

Bibliographie.

(1) K. Wallenfels et H. Schüly, *Ann.*, 1959, 621, 215.
(2) E. M. Kosower, *Molecular Biochemistry*, McGraw Hill, New York, 1962, p. 193.
(3) E. M. Kosower et S. Bauer, *J. amer. chem. Soc.*, 1960, 82, 2191.
(4) J.-P. Bellmann et H. J. Callot, *Bull. Soc. chim.*, 1968, p. 1052.
(5) W. Traber et P. Karrer, *Helv. chim. Acta*, 1938, 41, 2066.
(6) K. Wallenfels et H. Schüly, *Ann.*, 1959, 621, 106.
(7) D. Hoffmann, E. M. Kosower et K. Wallenfels, *J. amer. chem. Soc.*, 1961, 83, 3374.
(8) P. J. Baignell, C. Eisner et P. C. Farell, *J. chem. Soc.*, (D), 1970, p. 1083.
(9) S. Sternhell, *Rev. pure and applied Chem.*, 1964, 14, 15.
(10) P. Walter et N. O. Kaplan, *J. biol. Chem.*, 1962, 237, 2827.
(11) K. E. Lyle et P. S. Anderson, *Advances in heterocyclic Chemistry*, Academic Press, New York, 1966, vol. 5, chapitre 2.
(12) M. Julia, J. Igolen et H. Pinhas, *Bull. Soc. chim.*, 1966, p. 3161.
(13) H. Diekmann, G. Englert et K. Wallenfels, *Tetrahedron*, 1964, 20, 281.
(14) J. M. Bobbitt et D. A. Scola, *J. org. Chem.*, 1960, 25, 560.

CONTRACTIONS

DE CYCLE

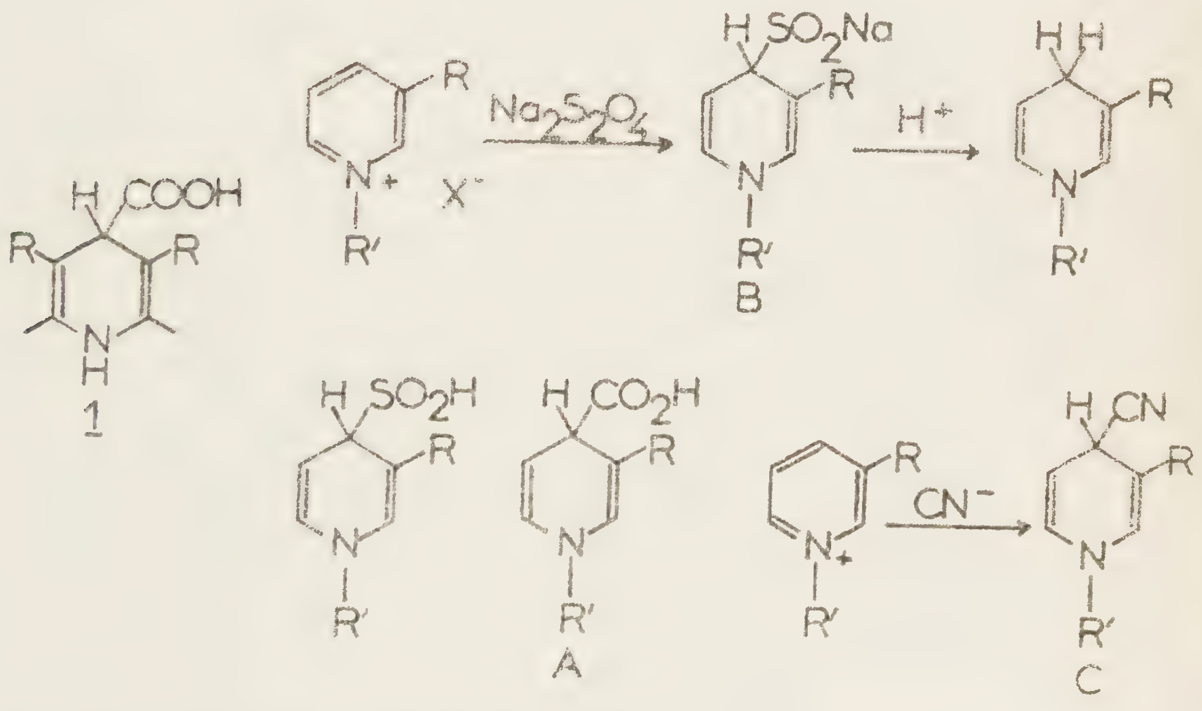
EN SERIE DIHYDROPYRIDINE

Introduction:

Un modèle carboné A de sulfinate B nécessitait la présence:

- d'un système dihydro-1,4 pyridine
- d'un groupement attracteur en C-3
- d'une fonction acide [illegible]

La préparation [illegible] addition de CN^- [illegible] la saponification de la fonction [illegible] de 1. [illegible] préparation de dihydro-pyridines [illegible] en C-4 [illegible] de Hantzsch. Nous avons préparé par cette méthode [illegible] modèle:



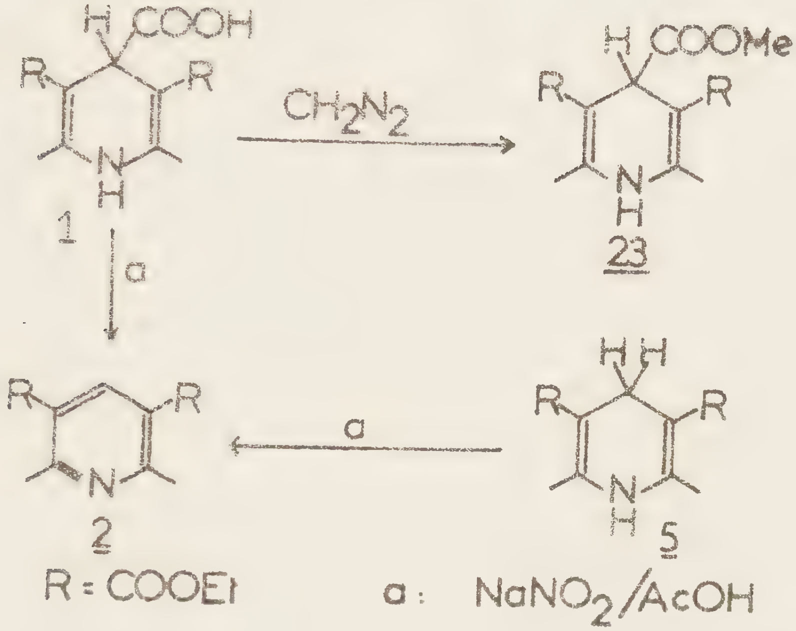
I. Préparation et décomposition de l'acide 1:

1. La préparation de l'acide 1 peut s'effectuer, par synthèse de Hantzsch, de 2 manières:

   en milieu basique (1) $HOOC.CHO + 2\ CH_3COCH_2CO_2Et \xrightarrow[2)\ HCl]{1)\ NH_4OH} 1$ (Rt 20%)

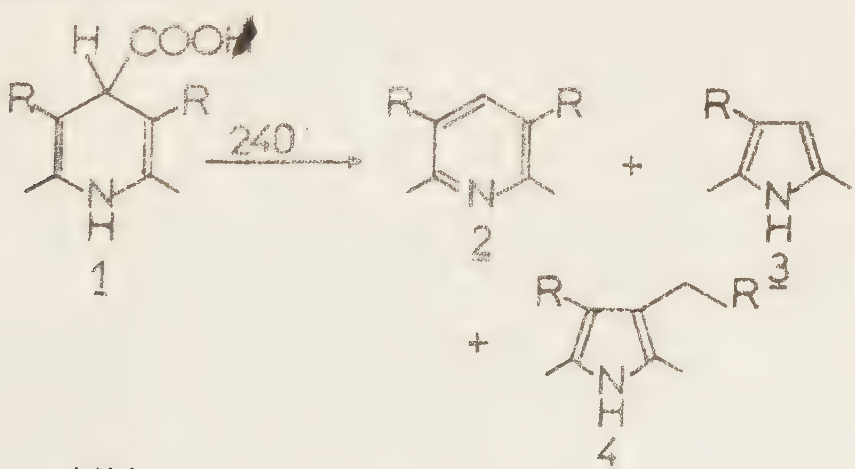
   en milieu acide (2) $HOOC.CHO + 2\ CH_3C(NH_2)=CHCO_2Et \xrightarrow{AcOH} 1$ (Rt 30%)

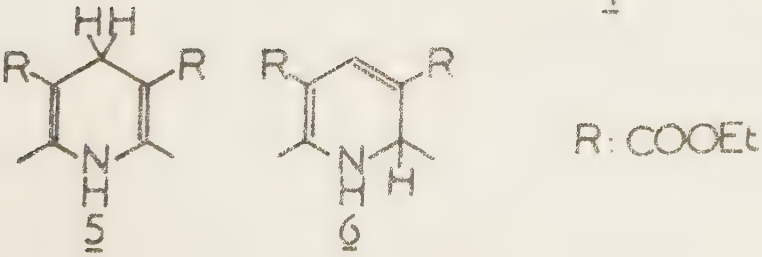
Sa structure est en plein accord avec les données spectroscopiques (RMN,UV). Elle a été confirmée par estérification et oxydation (3):

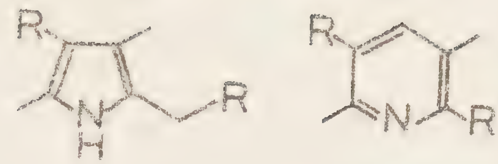


2. Décomposition thermique de l'acide 1:

La pyrolyse "à sec" (240°) de l'acide 1 nous a conduit à un mélange de trois composés 2, 3 et 4, séparés par chromatographie, et tous différents des dihydropyridines 5 et 6 attendues d'une simple décarboxylation.







R = COOEt

7 8

L'impossibilité de mener cette réaction nous a amené à décomposer l'amide 1 dans divers solvants. On peut avant tout noter la nécessité d'un chauffage à une température élevée (pas de réaction dans l'acide acétique ou la pyridine à reflux), et les rendements souvent élevés, en produits isolés et caractérisés. Ces résultats sont consignés dans le tableau ci-dessous:

Solvant	T°	Durée	Dilution	1	2	3	4	7	8	Dosage
-	240°	5mn	-	-	[illegible]	[illegible]	[illegible]	-	-	C
diglyme	160°	5h	8%	n.m.	5,2	traces	3[illegible],5	2[illegible],5	0,9	C
DMF	150° 150° 150° 150°	[illegible] 24h 24h 24h	5% 10% 20% 30%	- - - -	21 15 15 14	- trace trace trace	74 [illegible]2 8[illegible] [illegible]2	- trace trace trace	- - - -	RMN RMN RMN RMN
[illegible]	164°	[illegible]h	5%	21	3	7	[illegible]6	-	-	RMN
pyridine	115°	24h	10%	100	-	-	-	-	-	-
ac. butyrique	162°	[illegible]h	7%	n.m.	13,[illegible]	35	17	11,5	5	C
ac. acétique	118°	24h	10%	100	-	-	-	-	-	-

n.m. = non mesuré C: chromatographie puis pesée

II. Etablissement de la structure des produits:

1. Pyridine 2

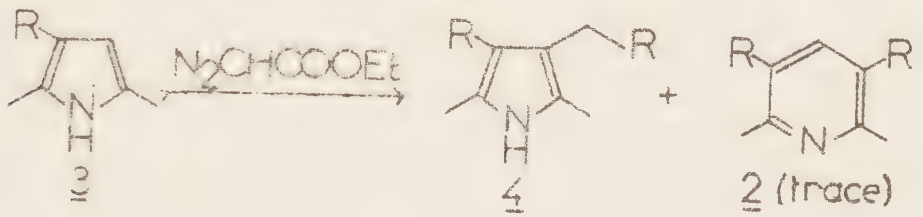
Ce produit était déjà connu (4). Il peut être préparé par oxydation de l'amide 1 ou de la dihydropyridine 5.

2. Pyrrole 3:

Également connu, il a été identifié à un échantillon synthétique (5).

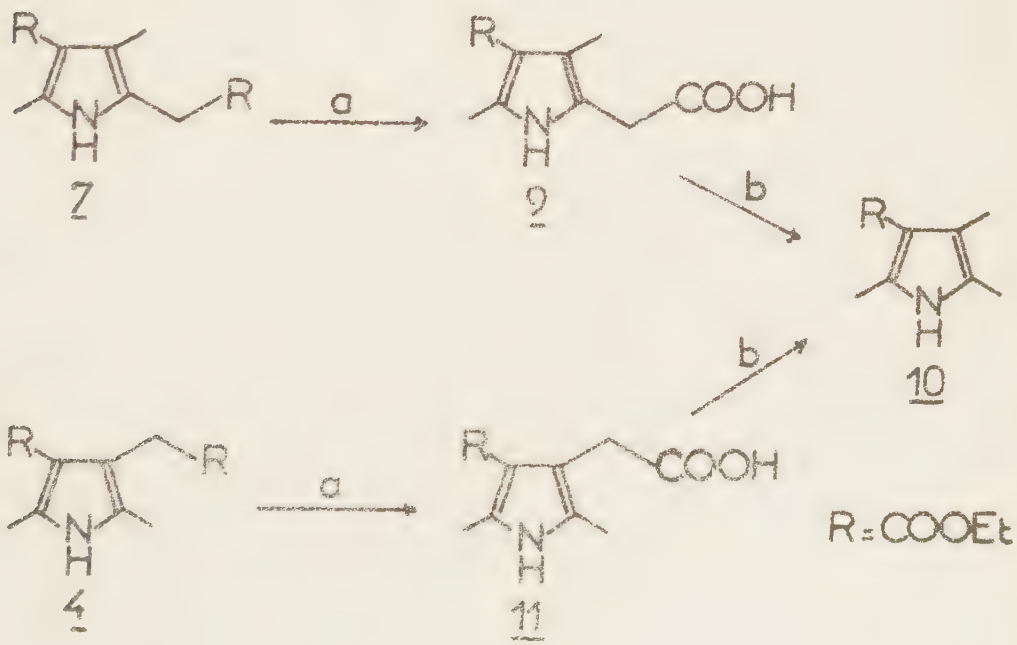
3. Pyrrole 4:

Il avait déjà été préparé [illegible] dans le point de fusion décrit différent lit. [illegible], notre travail [illegible] nous a amené à le synthétiser par la méthode de Buchner (7) par action du diazoacétate d'éthyle à chaud en présence de cuivre métallique sur le pyrrole 3: le pyrrole obtenu [illegible] est identique à notre produit 4.



4. Pyrrole 7:

Ce produit a été saponifié en monoacide 9. La pyrolyse à sec du monoacide conduit au triméthylpyrrole 10. Le même triméthylpyrrole (8) est obtenu par dégradation de 4 par l'intermédiaire du monoacide 11 (7):

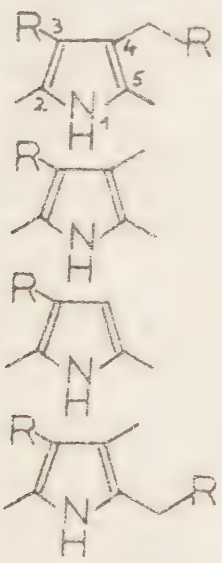


7 9 10 4 11

a : KOH/MeOH b : Δ

Il restait donc deux possibilités pour 7:

L'étude du déplacement chimique des méthyles en RMN ($CDCl_3$) permet d'exclure la 2ème formule (cf. tableau ci-dessous)

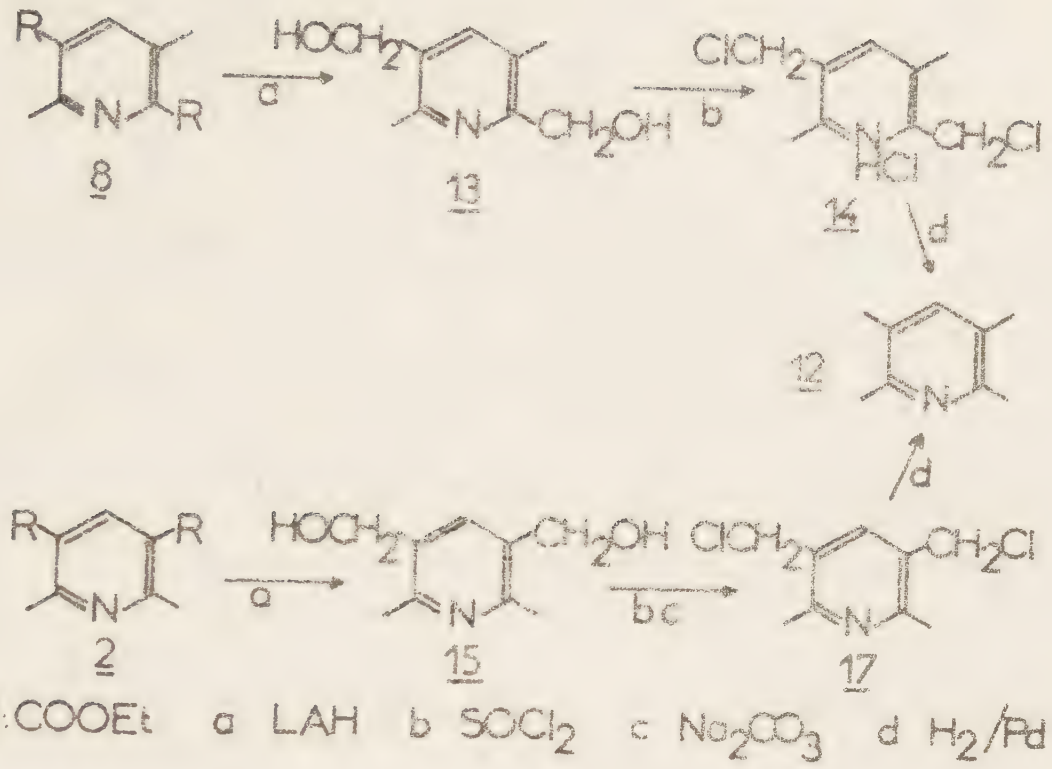


Me-C-2	Me-C-5	Me-C-4
144	124	-
147	129 ou 126	
148	130	-
147	-	130

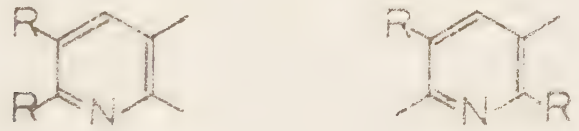
Le fort déplacement (147 Hz) d'un des méthyles du pyrrole 7 permet d'attribuer à ce groupe la position C-2 et d'exclure la 2ème formule où les 2 méthyles seraient en 4 et 5.

2. Formule 8:

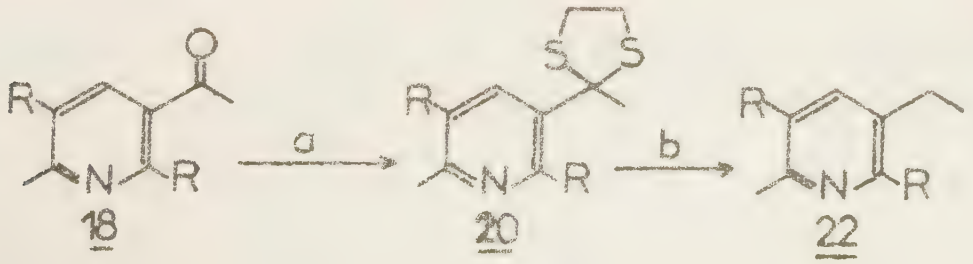
Ce composé a été dégradé en tétraméthylpyridine 12 par réduction en diol 13, passage au dichlorure, isolé sous forme de chlorhydrate 14, et directement hydrogénolysé. La pyridine obtenue a été identifiée (RMN, UV, picrate) à un échantillon préparé à partir du diester 9 [6].

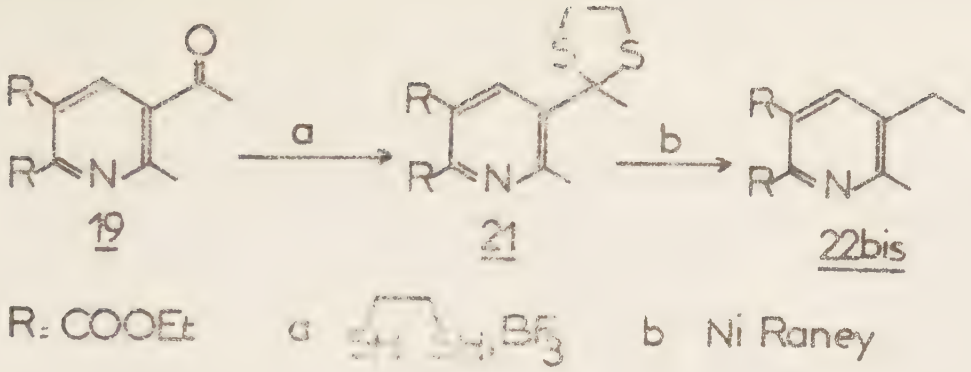


Il restait donc deux diesters possibles:



La faible quantité de produit disponible ne nous a pas permis de mener à bien la décarboxylation (10) du diacide correspondant, mais la préparation assez aisée des deux méthylcétones 18 et 19 (11), le passage aux thiocétals 20 et 21 et la réduction de ceux-ci par le nickel Raney a conduit aux diesters 22 et 23 bis:





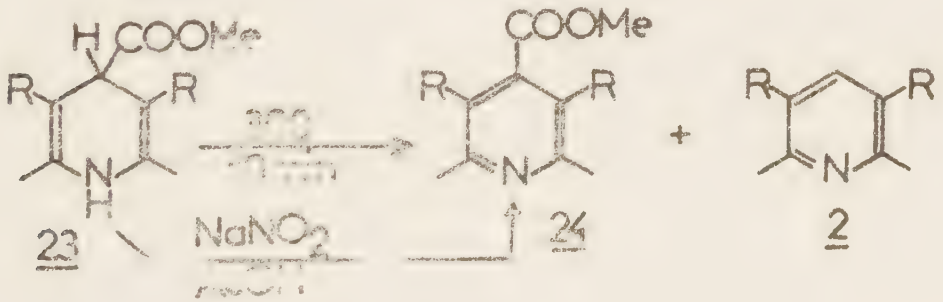
R: COOEt a BF_3 b Ni Raney

Les données spectroscopiques très voisines de 22 et 8, les différences entre 22bis et 8 (cf. partie expérimentale) confirment la structure 8.

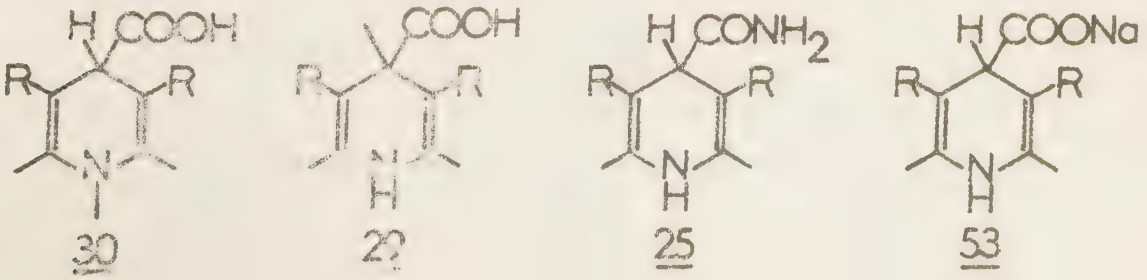
III. Extensions et limitations de la réaction de contraction de cycle:

1. La nécessité d'un groupement COOH libre en C-4 est vérifiée par le fait que ni le sel de sodium, ni l'ester méthylique, ni l'amide correspondante ne se réarrangent:

- le sel de sodium 53 chauffé vers 250° ne présente pas de décomposition notable
- l'ester méthylique 23 dans les conditions de réarrangement de l'acide (240°; 5mn) demeure inchangé. Après 10 mn à 300° on voit apparaitre 3 autres produits dont les 2 majeurs sont identifiés au triester de déshydrogénation 24 et à la pyridine 2:



- l'amide 25 reste inchangée dans les conditions de réarrangement de 1.
- le passage par une dihydropyridine 5 ou 6 intermédiaire semble exclue. En effet dans les conditions de réaction on observe une déshydrogénation.



Cette réaction est lente (26 → 20% de 27 après 16h à reflux dans n-PrCOOH). La dihydropyridine 28 a été préparée suivant (**2a**). Sa décomposition thermique à sec ou dans n-PrCOOH conduit à des mélanges ne contenant aucune trace des pyrroles 33 ou 34 (13).

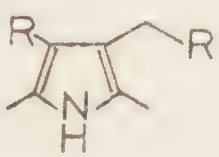
2. L'hydrogène en position C-4 n'est pas nécessaire, de même que celui porté par l'azote. En effet les acides 29 et 30 présentent la même réaction de contraction de cycle (v. plus loin).

R': H, Me
5 26

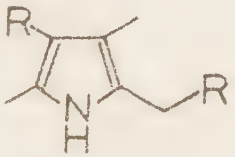
2 27

IV. Propositions de mécanismes:

1. Formation des pyrroles 4 et 7:

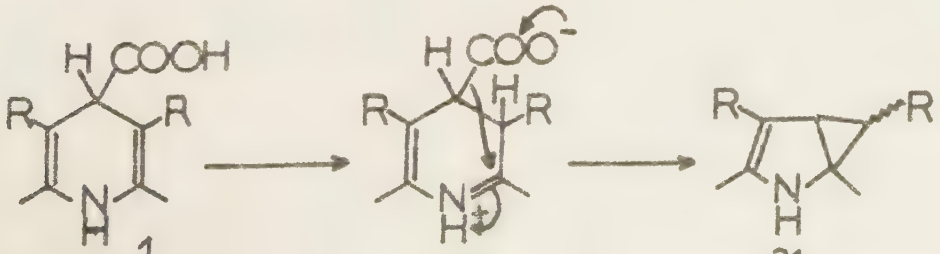


4



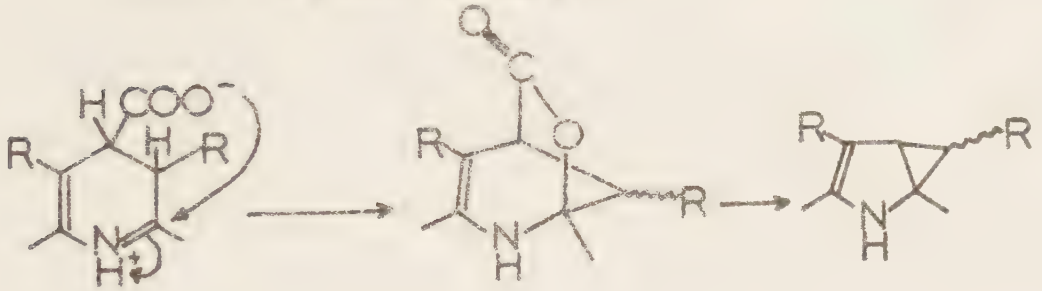
7

La structure de ces deux composés, produits majeurs de la réaction (surtout 4), suggère fortement un intermédiaire cyclopropanique du type 31:
La formation de cet intermédiaire peut se concevoir de 2 manières:
- décarboxylation et cyclisation simultanées suivant le schéma (I)



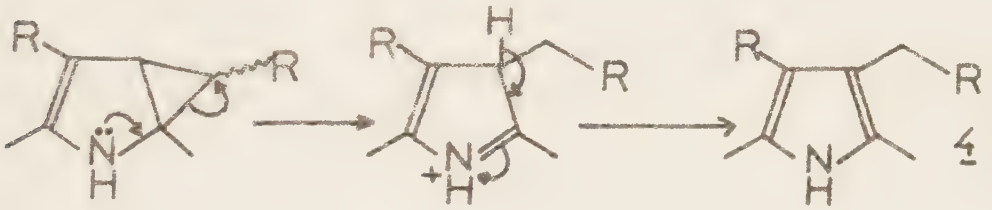
1 31 (I)

- formation intermédiaire d'une lactone bicyclique et élimination de CO_2, molécule très [illegible] suivie ? :



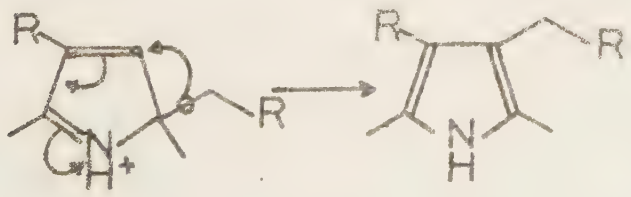
(2)

Il nous est actuellement impossible de distinguer entre ces deux possibilités. L'ouverture du cyclopropane ~~suivant (1)~~ conduirait au pyrrole 4:



tandis que l'ouverture vinylogue suivie de migration de méthyle conduirait à ? (5) :

Le même intermédiaire pourrait ramener à 4 par migration du groupe CH_2COOEt



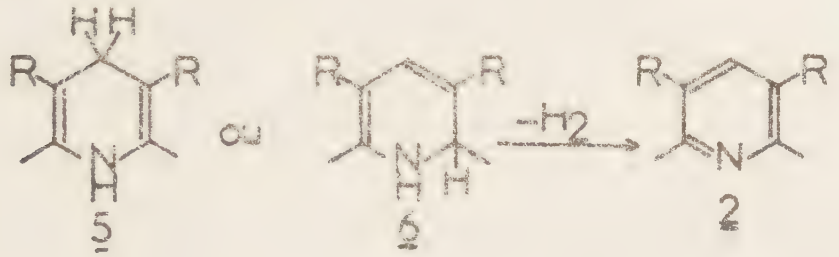
4

R : COOEt

2. Pyridine 2

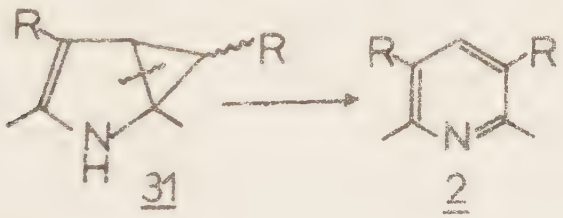
Plusieurs mécanismes permettent d'interpréter sa formation:

- décarboxylation, deshydrogénation:

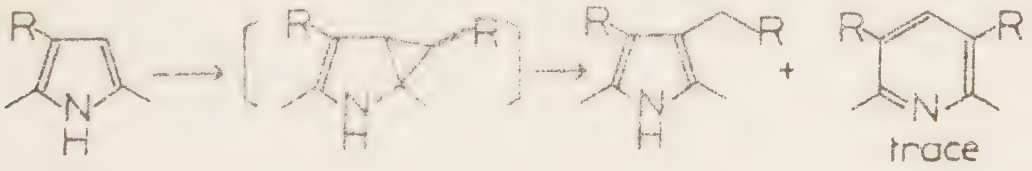


Le passage par la dihydropyridine 6 (décarboxylation d'un acide β,γ éthylénique) impliquerait une protonation en C-2 ce qui est électroniquement très improbable.

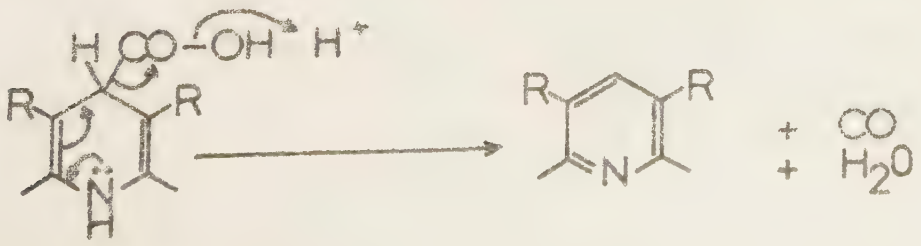
- coupure thermique de la liaison centrale de l'intermédiaire 31:



Cette possibilité est suggérée par la formation de 2 dans la réaction du pyrrole 3 avec $N_2CHCOOEt$. En effet dans cette réaction on admet que l'intermédiaire 31 se forme par ailleurs:



- enfin une dernière possibilité est la fragmentation de l'acide 1:

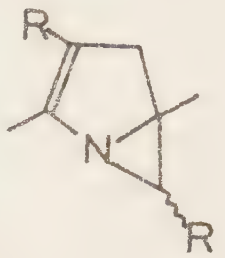


R : COOEt

Cette fragmentation a été observée pour des dérivés de l'acide 1 (v. plus loin)

3. Pyridine 8:

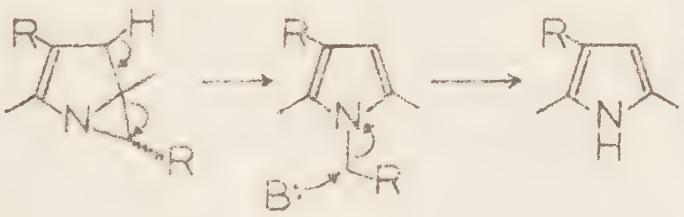
Dans ce cas, par analogie avec 2 on pourrait supposer la rupture de la liaison centrale d'un intermédiaire cyclopropanique suivie d'une déshydrogénation:



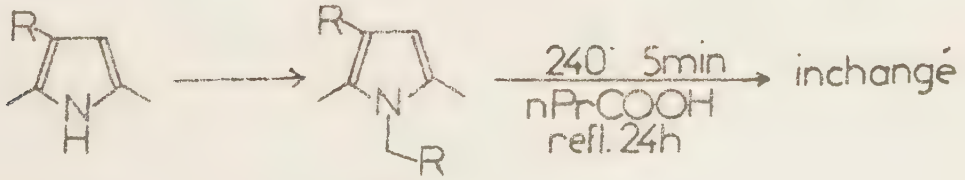
Certaines réactions décrites dans la littérature présentent des "migrations" de cyclopropanes d'un type un peu analogue (14), (31).

4. Pyrrole 3

La formation de ce pyrrole correspond formellement au départ des élements de "CO_2+CHCOOEt". On peut noter qu'il ne se forme en grande quantité que dans les conditions les plus brutales (pyrolyse ou acide butyrique). Aucun mécanisme satisfaisant ne permet d'expliquer actuellement sa formation. Des essais d'identification du fragment partant ont échoué. Si celui-ci part sous forme de carbéthoxycarbène, réaction improbable dans ces conditions, il devrait être piégé dans l'acide butyrique. Nous n'isolons aucun produit d'addition ($nPrCOOCH_2COOEt$ par exemple). Dans le cas de la pyrolyse les seules fractions volatiles sont des traces d'éthanol et d'acétate d'éthyle (pas de fumarate ni de maléate d'éthyle). Une possibilité a été exclue: le passage par un pyrrole substitué à l'azote:



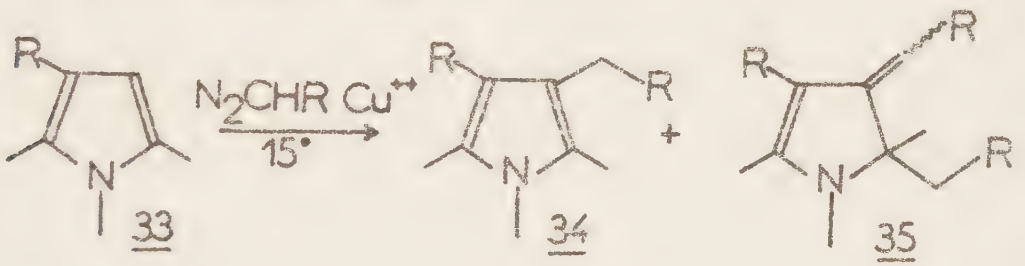
En effet le pyrrole 32 est stable dans les conditions de réaction:



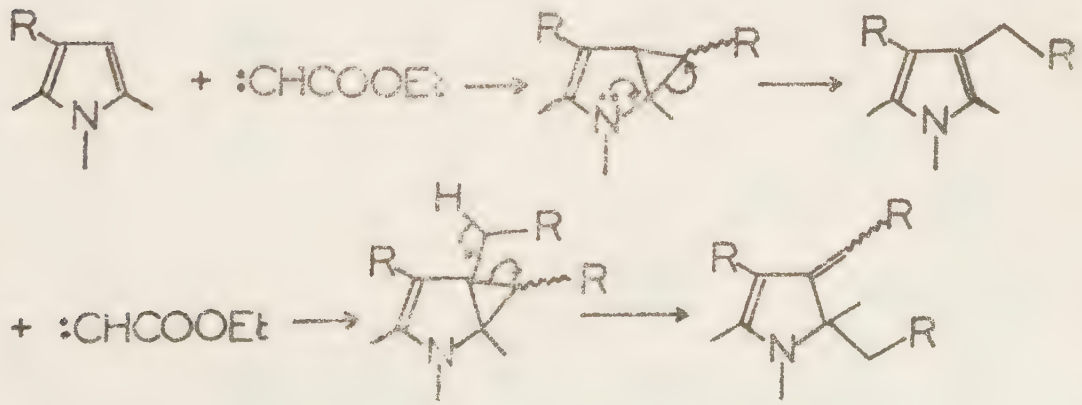
32

• Essais de synthèse de l'intermédiaire 31:

La réaction choisie est celle du diazoacétate d'éthyle avec le pyrrol qui devrait conduire, par l'intermédiaire d'un carbène, à la formation cyclopropane (16). Les deux doubles liaisons du pyrrole 3 ont une réact très différente et le carbène, très électrophile, réagit uniquement av la double liaison 4-5, la plus riche en électrons et la moins encombré A température élevée la réaction conduit au pyrrole 4. Nous avons donc abaissé la température jusqu'à 15°C en utilisant comme catalyseur de décomposition Cu_2Cl_2 ou $CuSO_4$ anhydre. La nécessité de travailler en con- centration la plus importante possible en pyrrole nous a amené à choisir d'abord le pyrrole 33 beaucoup plus soluble que 3. En fait les produits isolés sont le pyrrole 34 et la pyrroline 35 (à coté du produit de dém et d'un mélange fumarate + maléate d'éthyle).



Le cyclopropane formé semble donc s'ouvrir très rapidement pour don sui réadditionne le carbène:



R: COOEt

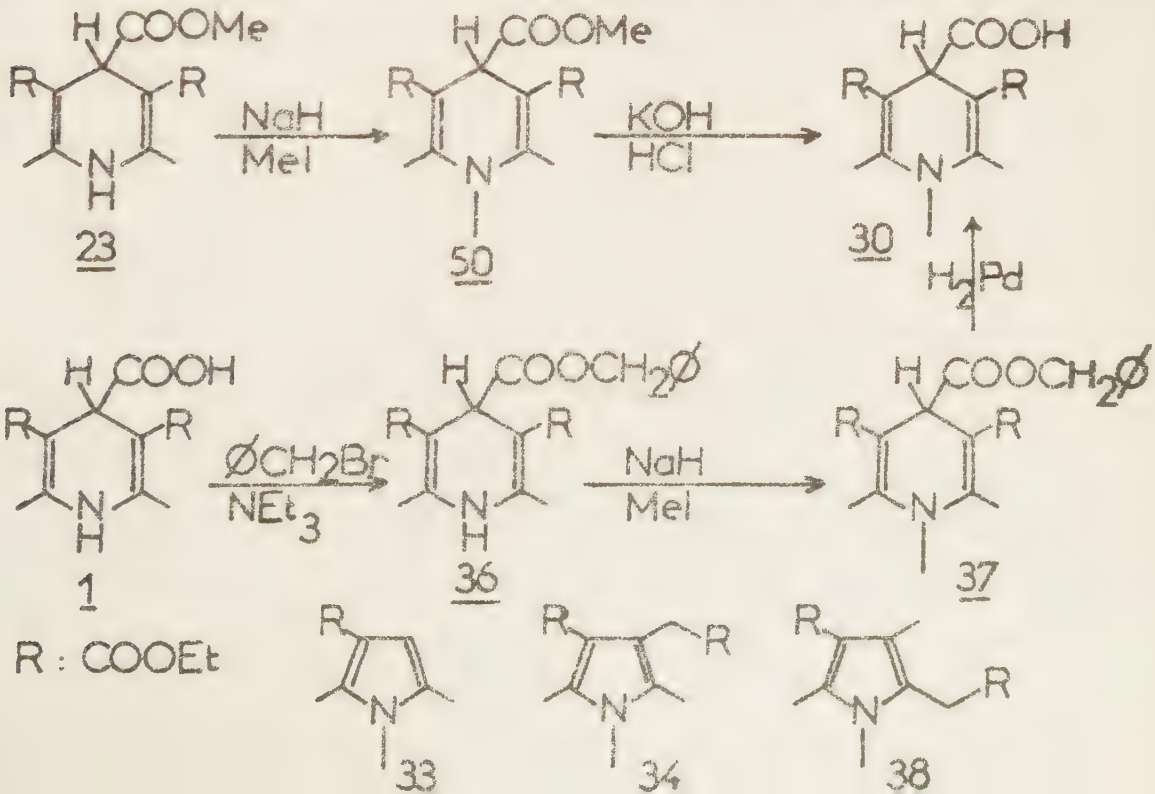
La structure attribuée à 35 est en plein accord avec ses données de RMN UV (chromophore et spectre voisin d'une dihydro-1,6 pyridine comme 22 (17) (2a), et le spectre de masse: fragment important correspondant au départ de CHCOOEt en plus des fragmentations normales de ce type d'esters (18).

La réaction a été reprise en utilisant le pyrrole 1 en solution saturée dans le chlorure de méthylène. Dans ce cas, à côté d'une importante quantité de pyrrole 4 d'ouverture 4 on peut isoler par chromatographie successives un composé dont le spectre de RMN est en accord avec la structure 31 mais dont la pureté insuffisante n'a pas permis l'étude. Un essai de photolyse du diazo en présence du pyrrole 1 n'a pas donné de résultats.

I. Etude de la contraction de cycle dans les systèmes modifiés.

1. Série N-méthylée.

La préparation de l'acide 30 peut se faire suivant 2 suites de réactions:



La seconde voie nous amène dans la dernière étape à un acide 30 très pur, ce qui n'est pas le cas dans la saponification de l'ester méthylique. Ce point est très important, l'acide 30 étant difficile à recristalliser et semblant beaucoup moins stable que l'acide 1.
La pyrolyse de 30 dans diverses conditions conduit à un mélange de pyrroles. Dans tous les cas les mélanges obtenus sont plus complexes et plus colorés que pour l'acide 1. La proportion de produits identifiables est nettement plus faible:

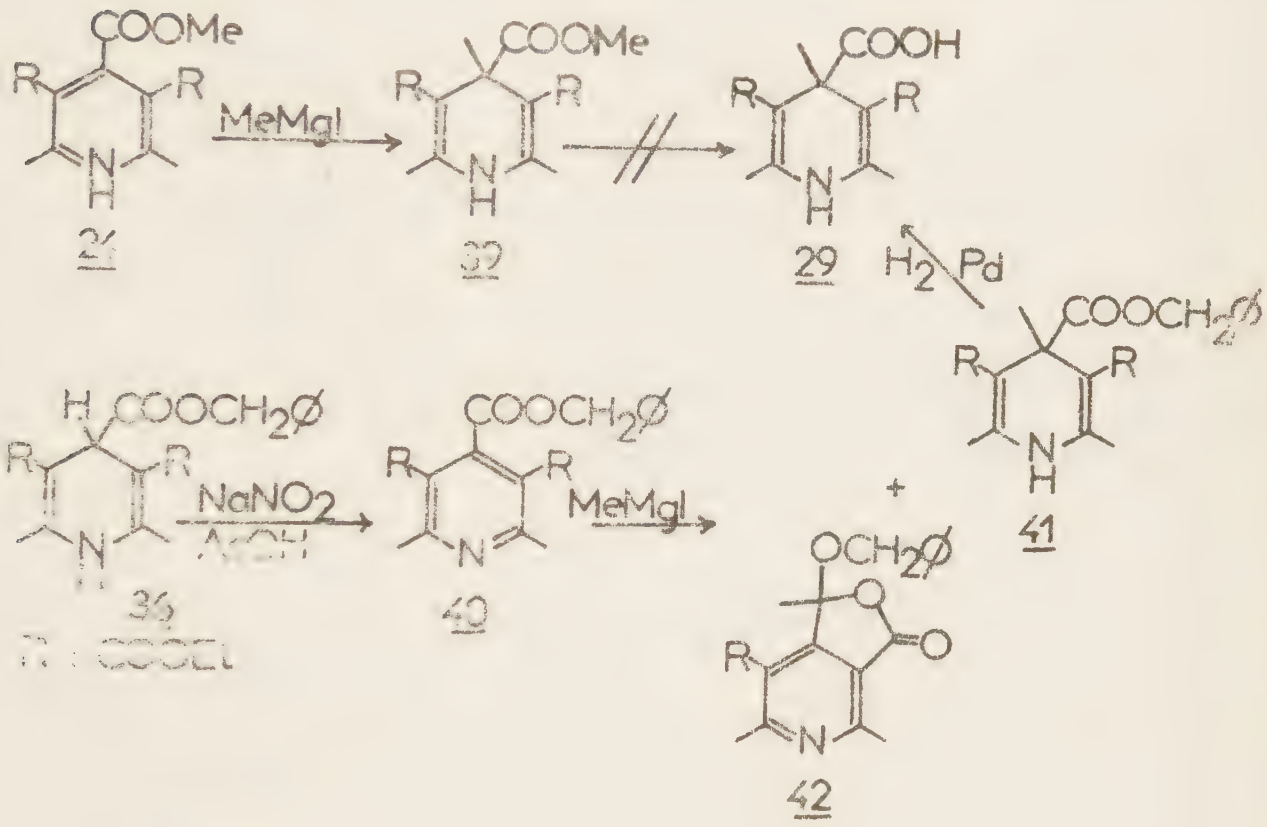
Solvant	31	32	33	T°C	Durée
-	[illegible]	[illegible]	-	230°	1mn
DMF	[illegible]	[illegible]	-	150°	24h
Diglyme	[illegible]	10	[illegible]	160°	24h

2. Série méthylée en C-4

Les deux buts recherchés en préparant l'acide 29 étaient d'une part de montrer que la liaison C-H-4 n'intervenait pas dans la réaction de contraction, d'autre part d'encombrer fortement les abords du cyclopropane ce qui aurait pu favoriser la formation du pyrrole équivalent à 3, soit 10, par une expulsion des éléments du carbéthoxycarbène.
Une première tentative de synthèse de l'acide 29 fut la préparation de son ester méthylique (19-20)
Cette réaction présentait deux inconvénients majeurs:
- faible rendement d'addition sur le cycle (alors que les rendements sont bons en l'absence d'ester en C-4)et obtention d'un mélange dû à l'addition simultanée sur plusieurs positions.
- l'impossibilité de saponifier l'ester, beaucoup trop encombré en α, l'utilisation de méthodes plus brutales (LiX dans la collidine à reflux par exemple) (21) nous amenant dans des conditions où l'acide se réarrange.

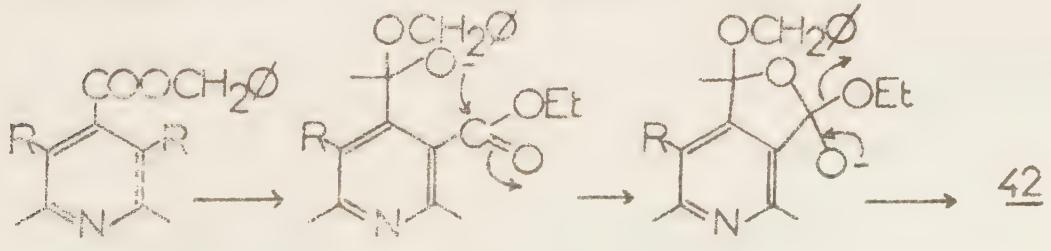
Le premier inconvénient n'a pu être éliminé par l'utilisation de la méthode de House (magnésien en présence de sels de cuivre (22): pas de réaction) qui aurait pu favoriser l'attaque sur le noyau au détriment de l'attaque sur les carbonyles. Cependant le rendement a pu être amélioré en abaissant la température à 0°.

Le deuxième inconvénient a été tourné par le passage aux esters benzyliques:



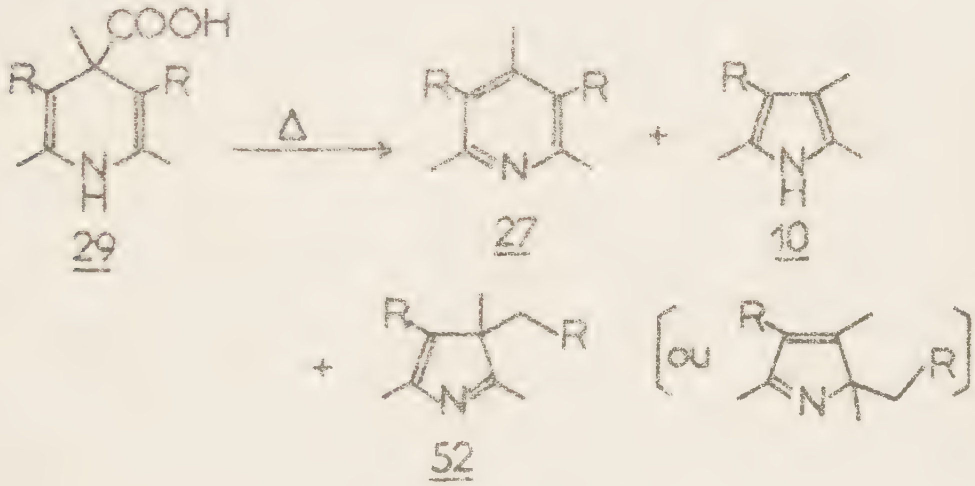
24 32 29 41 39 42

Le composé 42 qui est isolé dans des proportions voisines de celles de 41 correspond à l'attaque du magnésien sur le carbonyle en 4 suivi du déplacement de EtO^- par l'alcoolate ainsi formé:



42

La pyrolyse de l'[illegible] [illegible] produits. Le composé majeur (42%) est une pyrrolénine 52. Nous proposons la structure 52 par analogie avec la réaction en série 4-H, l'ouverture du cyclopropane [illegible] en C-4. Les autres produits sont le [illegible] 27 [illegible] le pyrrole 10 (correspondant à 11) et [illegible] n'a pas été étudiée [illegible].



+ 2 produils mineurs

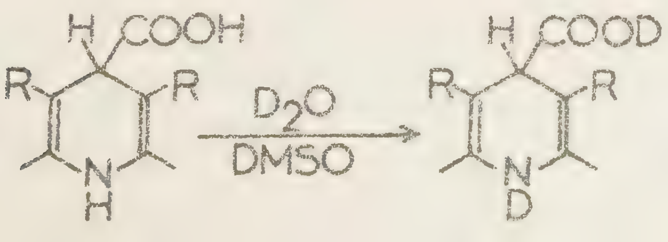
R : COOEt

[illegible] (1, 21, 11), la faible proportion (<20%) de 11 [illegible] "extrusion" de carbéthoxycarbène pour [illegible] complexité de la réaction que pour la pyrolyse de l'acide 1.

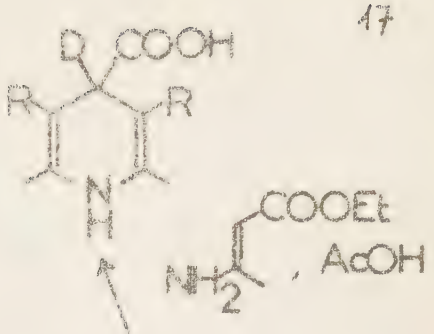
. Construction [illegible] deutériés.

Pour [illegible] mécanistiques proposées plus haut nous avons préparé l'acide 1 deutérié dans certaines positions:

- acide [illegible] carboxylique:



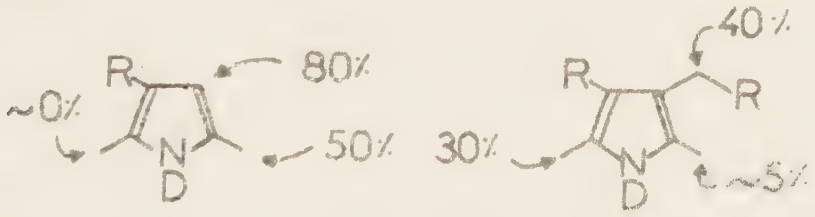
- l'acide deutérié en C-2 a été préparé par condensation de l'acide glyoxylique deutérié spécifiquement sur le carbone aldéhydique (23) par suite des réactions:



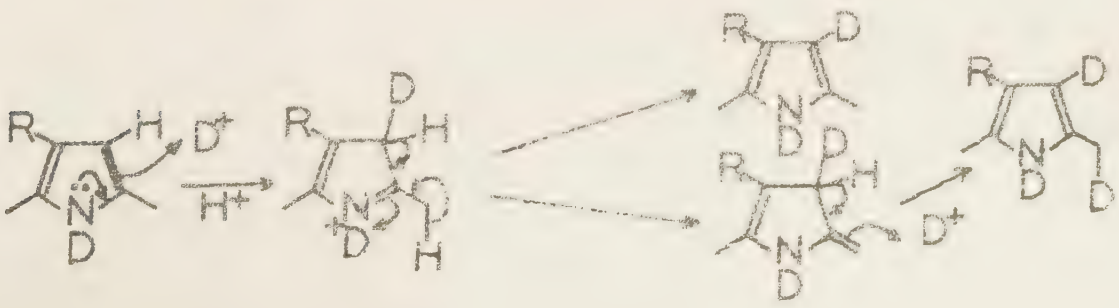
R : COOEt

La pyrolyse de ces deux acides marqués, à sec ou dans le diglyme, a montré une très grande dispersion du deutérium dans tous les composés 3, 4, 7. Dans tous les cas les méthylès sont deutériés (10 à 30%) de même que le méthylène de la chaîne pour 4 et 7. Ces mesures ont été faites par RMN et spectrographie de masse. On ne peut donc attendre dans cette réaction aucun résultat net d'un marquage au seul deutérium.

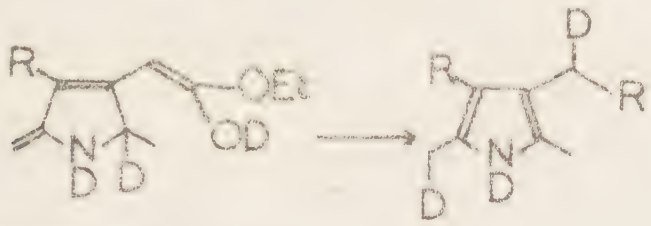
L'importance de ces phénomènes d'échange a été mise en évidence pour 3 et 4 en dissolvant ces pyrroles dans l'acide butyrique deutérié en grand excès à reflux. Après 4h on observe les pourcentages suivants de deutérium:



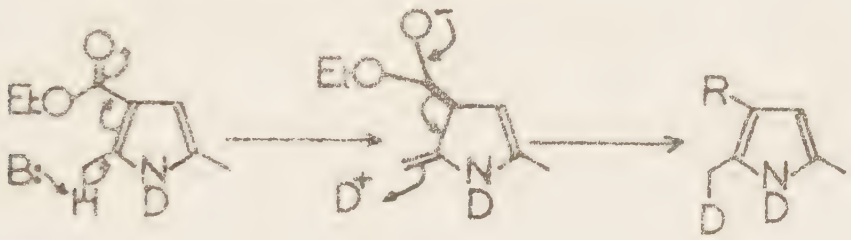
Pour expliquer cet échange en milieu acide on pourrait admettre que 3 présente le comportement d'une énamine et se protone donc en β de l'azote:



Le pyrrole 4 au contraire pourrait se présenter en milieu acide dans une forme énolique qui se protonerait donc sur le méthyle-2 et sur la chaine:

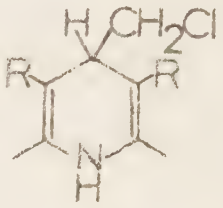


La deutériation de 3 sur le méthyle-2 dans la pyrolyse pourrait provenir du fait qu'en fin de réaction la disparition de l'acide 1 et l'apparition de pyridine 2 amène le milieu à être légèrement basique. Dans ce cas un échange d'hydrogène basique est possible:



VIII. Autres réactions de quelques dihydropyridines portant un groupement fonctionnel en C-4.

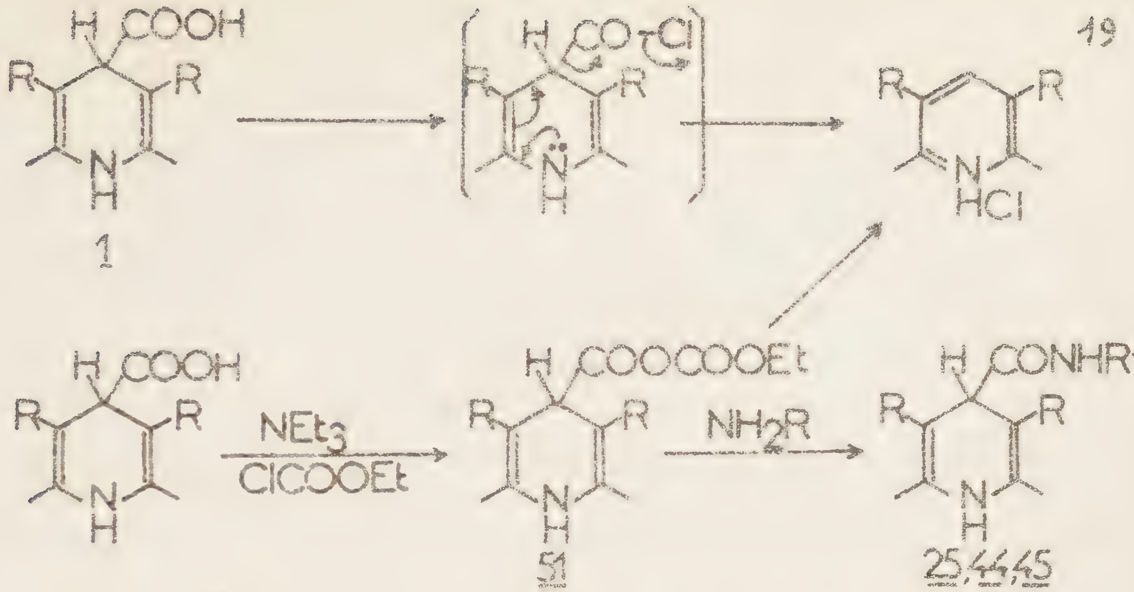
Mis à part les nombreux réarrangements décrits (24), faisant intervenir la dihydropyridine 43, et la contraction de cycle décrite plus haut, nous avons observé d'autres réactions de dihydropyridines portant un groupement fonctionnel en C-4.



43

1. Fragmentations.

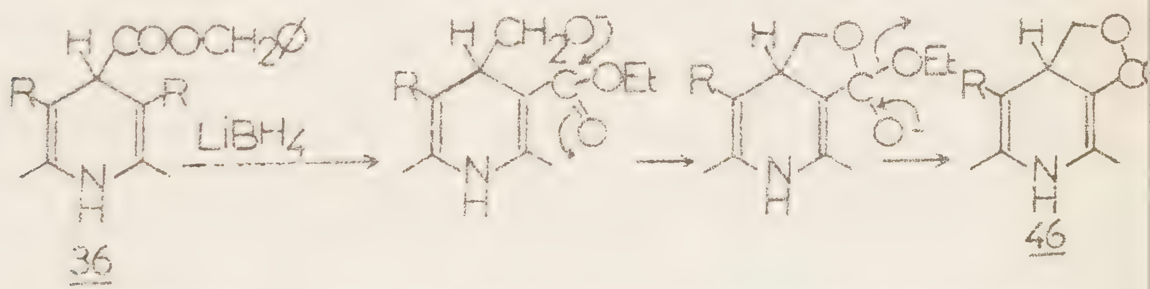
Dans le but de préparer l'amide 25 nous avons essayé d'obtenir le chlorure de l'acide 1. En fait par la méthode classique ($SOCl_2$) ou par une méthode douce (sel de sodium + chlorure d'oxalyle dans le benzène), nous avons isolé quantitativement la pyridine 2, après l'avoir déplacée de son chlorhydrate par l'ammoniaque. Il semble donc que si le chlorure se forme intermédiairement, il donne rapidement lieu à la réaction de fragmentation déjà citée plus haut. L'amide a cependant pu être préparée avec d'excellents rendements par la méthode de l'anhydride mixte (25):



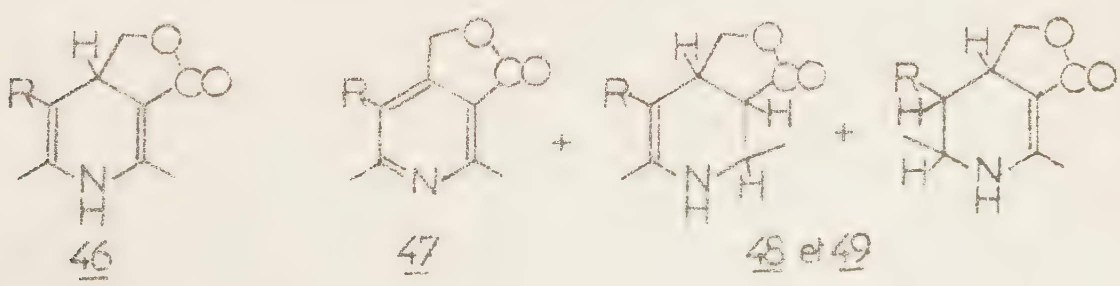
Ont été préparés par cette méthode les composés où R= H,Me,CH_2OCMe (25,44,45).

2. Lactonisation 3,4:

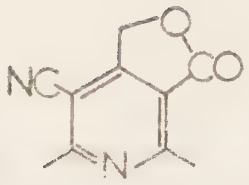
Dans le but de préparer l'alcool en C-4 nous avons traité le triester 36 par le borohydrure de lithium celui-ci n'étant probablement pas assez puissant pour réduire les esters en 3 et 5, très peu réactifs carvinylogues d'amides (26). Cette réduction est effectivement totale en C-4, mais de même que dans la réaction 40 → 42, l'alcoolate intermédiaire attaque un des esters éthyliques et conduit à la lactone 46:



Cette lactone isolée, stable [illegible] en solution neutre se dismute très rapidement en [illegible]:



La structure de la lactone 47 est en accord avec ses données spectroscopiques; en particulier son spectre UV est très voisin de celui des composés [illegible] et nettement différent des composés substitués en 3,5 mais ouverts.



La structure de 48 et 49 n'est étayée que par des données RMN cohérentes et des données UV caractéristiques de tétrahydropyridines portant un groupement électroattracteur en β du système ènamine.

Conclusion du dernier chapître.

La découverte fortuite d'un nouveau type de réarrangement du système dihydropyridine a permis d'en explorer certains aspects mécanistiques et certaines extensions. Cette contraction de cycle ouvre la voie à une nouvelle méthode de synthèse de pyrroles assymétriques (1 → 4 en particulier). Enfin l'étude du système comportant des groupes cyano à la place des esters éthyliques est en cours.

PARTIE EXPERIMENTALE:

Indications générales:

Les points de fusion (F) ont été mesurés au banc chauffant Kofler sauf indications contraires. Les spectres ultraviolets (UV) ont été obtenus sur un spectrophotomètre Beckman DK-2 dans le méthanol (MeOH). Les spectres de RMN ont été pris sur un appareil Varian A-60 à 60 MHz, dans le chloroforme deutérié ou le DMSO-d_6 en utilisant respectivement comme référence le tétraméthylsilane (δ = 0 Hz) ou le DMSO-d_5 (δ = 150 Hz). Les spectres de masse ont été mesurés sur un spectromètre THN 208 (Thompson-Houston) à Strasbourg. Les microanalyses ont été effectuées par le Service Central de Microanalyses du CNRS, division de Strasbourg. Les séparations chromatographiques sont effectuées sur plaques finies de Kieselgel Merck F254 (analytiques: CPA ou préparatives: CPP) ou sur colonne de Kieselgel Merck 0,05-0,2 mm ou d'alumine Merck. La révélation des plaques se fait par l'UV ou l'iode.

Préparation de l'acide 1 en milieu basique:

On ajoute en agitant vigoureusement de l'ammoniaque RP (20 ml) à un mélange d'acide glyoxylique (monohydrate, 3g) et d'acétylacétate d'éthyle (7g). Le mélange s'échauffe fortement, devient homogène et vire au jaune. On le chauffe 2h au bain-marie. Après refroidissement de la solution rouge obtenue on acidifie par HCl concentré jusqu'à pH 2-3 environ. Après 1h à 0° on filtre les cristaux jaunes obtenus, puis on les recristallise dans le mélange méthanol-eau. On obtient 1,6g (20%) de cristaux presque incolores, fluorescents en UV. L'échantillon analytique est recristallisé deux fois dans méthanol-eau.

F = 240°

Analyse: $C_{14}H_{19}O_6N$

	C	H	N
Calc.%	56,56	6,44	4,71
Tr.	56,6	6,4	4,9

UV (MeOH) λ_{max} 341 mμ ε = 6150

λ_{max} 230 mμ ε = 17100

RMN (DMSO d6- réf. DMSO d5)

groupes éthyle	CH_3	71 Hz	triplet
	CH_2	246 Hz	quartet
méthyles C-2 et C-6		133 Hz	singulet
H-C-4		277 Hz	"
N-H		531 Hz	signal large

Préparation de l'acide 1 en milieu acide:

On dissout le β-aminocrotonate d'éthyle (13g) puis l'acide glyoxylique (7g = 2 équivalents) dans l'acide acétique à 99% (40 ml). Le mélange s'échauffe rapidement et vire au rouge. Après une nuit à température ordinaire on filtre et lave à l'eau.

Cristaux incolores (3,85g soit 25,7%/aminocrotonate) F 235-240°

réduit les eaux mères sous vide à 1/3. Le second jet obtenu fond à 230-235° (0,5g ⟶ rendement total 29%).

Ester méthylique 2:

On dissous l'acide 1 (1g) dans le méthanol (100ml) et on y ajoute lentement une solution de diazométhane dans de l'éther jusqu'à persistance de la coloration jaune. Après 1h à température ordinaire on élimine le solvant au bain-marie puis sous vide. On obtient un produit cristallisé (1g), légèrement jaune, F = 140-145°. On recristallise l'ester dans le mélange méthanol-eau. Paillettes incolores, fluorescentes en UV.

F = 146-147°

Analyse $C_{15}H_{21}O_6N$

Calc.%	C 57,87	H 6,80	N 4,50
Tr.	58,1	6,6	4,5

UV(MeOH) λ_{max} 337 mμ ε = 6750

λ_{max} 228 mμ ε = 20300

RMN($CDCl_3$, réf. TMS)

groupes éthyle CH_3	66 Hz	triplet
groupes éthyle CH_2	252 Hz	quartet
méthyles C-2 et C-6	136 Hz	singulet
ester méthylique	218 Hz	"
H-C-4	292 Hz	"
N-H	416 Hz	signal large

Oxydation de 1 par $NaNO_2$/AcOH:

On dissous l'acide 1 (300mg) dans l'acide acétique glacial (10ml) et on y ajoute par petites portions du nitrite de sodium (2g) pendant 15 minutes en maintenant une agitation vigoureuse. Puis on dilue par 50 ml d'eau et on neutralise au bicarbonate de sodium. On extrait deux fois au chlorure de méthylène, sèche sur sulfate de sodium et élimine le solvant au bain-marie. On obtient 215mg (94%) de cristaux incolores identifiés à la pyridine 2 F , $F_{mél.}$, chromatoplaque analytique, RMN.

Pyrolyse de l'acide 1:

On sèche l'acide 1 (700mg) à 130° sous un vide de 0,01mmHg pendant 2h. Puis la pression ordinaire est rétablie par de l'azote. L'acide est ensuite chauffé pendant 5 minutes à 240° au bain métallique dans un appareil comportant un réfrigérant muni d'un replat permettant de recueillir les fractions volatiles. Après refroidissement on reprend par $CDCl_3$ les quelques gouttes avant distillé. Elles sont identifiées par RMN à un mélange 1/1 d'éthanol et d'acétate d'éthyle (17mg chacun), par comparaison avec des solutions de concentrations connues. Le résidu non volatil, brun, est repris par le chlorure de méthylène puis séché sous vide; c'est une huile cristallisant lentement (600mg).

Identification des produits de pyrolyse:

On chromatographie un mélange (1,6g) des produits de pyrolyse sur une colonne de silice (120g).
L'éther de pétrole à 20% d'éther élue la pyridine 2 (120mg ; 7%) puis un produit non identifié (6mg), à 40% d'éther le pyrrole 3 (495mg ; 43%), puis à 50% d'éther le pyrrole 4 (850mg ; 50%) enfin à l'éther pur 65mg d'un mélange coloré non étudié.

Diméthyl-2,6 dicarbéthoxy-3,5 pyridine 2:

Gros cristaux incolores. Recristallisés dans $MeOH/H_2O$ F = 73-74°

RMN ($CDCl_3$, réf. TMS)

groupes éthyle	CH_3	84 Hz	triplet
	CH_2	263 Hz	quartet
méthyles C-2 et C-6		170 Hz	singulet
H-C-4		510 Hz	"

UV (MeOH) λ_{max} = 279 mμ ε = 3520

λ_{max} = 271 mμ ε = 4100

λ_{max} = 233,5 mμ ε = 12200

Identifié à un échantillon de référence obtenu par oxydation de 6 par $NaNO_2$/AcOH: ($F_{mél.}$, UV et RMN superposables, RF identiques).

Diméthyl-2,5 carbéthox[illegible] pyrrole 3:

Petits cristaux F = 112-115°. Recristallisé dans le cyclohexane. Incolore.
F = 118-120° [illegible]

Analyse $C_9H_{[illegible]}$[illegible]

Calc.%	[illegible]	H 7,84	N 8,38	O 19,14
Tr.	[illegible]	[illegible]	8,[illegible]	19,2

UV (MeOH) λ_{max} = 264 mμ ε = [illegible]

RMN ($CDCl_3$, réf. TMS)

[illegible] éthyle	CH_3	79 Hz	triplet
	CH_2	[illegible] Hz	quartet
méthyle C-2		148 Hz	singulet
méthyle C-[illegible]		130 Hz	" large

H-C-4 [illegible] Hz doublet large N-H env. 500 Hz signal large

J_4-N-H = 3 Hz J_4-[illegible] = [illegible] Hz (vérifiés par découplage et deutériation du N-H)

Identifié de manière habituelle à un échantillon obtenu par synthèse (5).

Diméthyl-2,5 carbéthox[illegible] carbéthoxy-4 pyrrole 4:

Masses cristallines, [illegible] légèrement en jaune F = [illegible]
Recristallisé dans le cyclohexane: cristaux incolores.

F = 100-103° (litt. 109-110°) (6)

Analyse $C_{13}H_{19}$[illegible]$_4$

Calc.%	C 61,64	H 7,56	N 5,53
Tr.	61,8	7,3	5,8

UV (MeOH) λ_{max} = 265 mμ ε = [illegible]

RMN ($CDCl_3$, réf. TMS)

éthyles	CH_3	75 Hz	triplet
		[illegible] Hz	"
	CH_2	248 Hz	quartet
		254 Hz	"
CH_2-C-3		[illegible] Hz	singulet
méthyle C-2		144 Hz	"

méthyle C-5 [illegible] Hz

N-H env. [illegible] Hz signal large

Identifié de manière habituelle à un échantillon obtenu à partir de 2 par action du diazoacétate d'éthyle (voir plus loin).

Décomposition de l'acide 1 dans le diglyme:

On dissout l'acide 1 (10g) dans le diglyme anhydre (120ml). On le porte à reflux 24h sous azote. On ajoute 500ml de cyclohexane, puis 500ml d'eau. On extrait la phase aqueuse par 2 fois 250ml de cyclohexane. Les phases organiques sont rassemblées, lavées trois fois à l'eau et le solvant éliminé. On obtient une huile (7,2g) qui cristallise entièrement à froid.
On chromatographie une partie de l'huile (6,055g) sur silice (300g). L'éther de pétrole à 10% d'acétate d'éthyle élue les pyridines 2 et 8 (480mg) puis le pyrrole 7 (1845mg) souillé d'une trace de pyrrole 3, à 15% de pyrrole 4 (2700mg) et enfin à l'acétate d'éthyle par une huile sombre (250mg) non étudiée.
Les produits 2, 4 sont identifiés de manière habituelle; la pyridine 8 (47mg) est séparée de 2 par chromatographie sur silice soignée (5 x 80g ; éluant : 10% AcOEt).

Diméthyl-2,5 décarbéthoxy-3,6 pyridine 8:

Recristallisé dans MeOH/H_2O F = 65°

Analyse $C_{13}H_{17}NO_4$

Calc.%	C 62,14	H 6,82	N 5,57
Tr.	62,0	6,8	5,5

PMN ($CDCl_3$, réf. TMS)

CH_3	1,34 Hz	triplet
CH_2	2,41 et 2,44 Hz	quartets
méthyles 2,5	1,49 et 1,68 Hz	singulets
H-C-4	4,78 Hz	singulet

UV (MeOH) λ_{max} = 283 mμ ε = 4600
λ_{max} = 227 mμ ε = 8200

Spectre de masse M = 251

Carbétnoxyméthyl-2 diméthyl-3,5 carbéthoxy-4 pyrrole 7:

Cristaux légèrement colorés, F= 82-83°. Recristallisé dans le cyclohexane. F = 86-87°

Analyse: $C_{12}H_{17}NO_4$

Calc.%	[illegible]	[illegible]	[illegible]
Tr.	[illegible]	[illegible]	[illegible]

UV (MeOH) λ_{max} = 264 mμ ε = 4300

λ_{max} = 226 mμ ε = 10000

RMN ($CDCl_3$, réf. TMS)

groupes éthyle	CH_3	76 Hz	triplet
		[illegible] Hz	"
	CH_2	250 Hz	quarter
		256 Hz	"
méthyles 3 et 5		130 et 147 Hz	singulets
CH_2-C-2		212 Hz	singulet
N-H		environ 525 Hz	signal large

Décomposition de l'acide 1 dans la DMF:

On dissous l'acide 1 dans la DMF et on porte la solution à reflux pendant 24 h, puis on distille le solvant sous vide. Le résidu, sec, est dissout dans CCl_4 et la composition mesurée par RMN. Les résultats en fonction de la concentration sont dans la partie théorique.

Décomposition de l'acide 1 dans la 4-éthylpyridine:

(Après 20h de reflux dans la pyridine l'acide 1 est récupéré inchangé)

On chauffe l'acide 1 (500 mg) dans l'éthylpyridine (10ml) à reflux pendant 6h. Après élimination du solvant (courant d'azote vers 70-80°) on récupère une huile brune figée.

Composition (RMN):

	2	3%
	[illegible]	[illegible]
	1	[illegible]
acide de départ	1	21%

Décomposition de l'acide 1 dans l'acide butyrique:

(dans l'acide acétique on récupère l'acide inchangé)

On dissous l'acide 1 (1g) dans l'acide butyrique distillé (15 ml) et on porte à reflux pendant 11 h sous azote. On dilue à l'eau, neutralise et extrait 2x au chlorure de méthylène, sèche et élimine le solvant. On obtient une huile noire

([illegible]g) filtrée sur silice ([illegible]0g). On récupère un mélange de composés 2, 3, 4, 7 et 8 ([illegible] mg dosés par RMN)

2	[illegible]
3	35 %
4	[illegible]%
7	11,4%
8	5 %

Réaction du pyrrole 3 avec le diazoacétate d'éthyle:

On chauffe le pyrrole 3 (3,5g) à 120-125° au bain d'huile dans un bicol équipé d'un réfrigérant et d'une capsule en caoutchouc. On introduit de la poudre de cuivre (0,5g) puis on purge à l'azote. On maintient durant toutes les opérations une vigoureuse agitation magnétique. On introduit goutte à goutte à la seringue pendant 10 mn du diazoacétate d'éthyle (1g ; 0,5 équivalent) puis on laisse à agiter 15 minutes supplémentaires. Après refroidissement on reprend par le chlorure de méthylène, on filtre et on élimine le solvant sous vide. On chromatographie la masse cristalline obtenue (4g) sur 200g de silice. A 20% d'éther dans l'éther de pétrole on élue un mélange de fumarate d'éthyle et de pyridine 2 (52mg), à 30% on élue le pyrrole 3 de départ (2,503g), et à 40% le pyrrole 5 (1,015g).

Le mélange 2 + fumarate est repris par le méthanol et 2 précipité par l'eau. Les produits 2, 3 et 4 sont identifiés de la manière habituelle.

Saponification de 4 ; préparation de 11 et 12 :

On dissout le pyrrole 4 (350mg) dans 6 ml de méthanol et on y ajoute 3ml d'eau et 100mg de potasse. Après 2h à reflux on élimine le méthanol et on acidifie par HCl concentré à pH 1. Après 2h à 0° on obtient des cristaux incolores (255mg) F = 160° (décomposition) utilisés sans purification ultérieure.

RMN (DMSO d6; réf. DMSO d5

groupe éthyle { CH_3 74 Hz triplet
CH_2 245 Hz quartet

méthyles 2 et 5 122 et 141 Hz singulets
CH_2-C-3 208 Hz "

UV (MeOH) λ_{max} = 267 mμ ε = 5900
épaulement λ = 230 mμ ε = 13000

On chauffe à 155-160° pendant 10 minutes l'acide 11 (38mg)(jusqu'à arrêt du dégagement gazeux); après filtration sur une petite colonne de silice (3g) on obtient le composé 10 (22mg) sous forme de cristaux incolores qui sont recristallisés dans le cyclohexane.

F = 100-100,5° (litt. (8) 101,5-102,5°)

Analyse $C_{10}H_{15}NO_2$

Calc.%	C 66,27	H 8,34	N 7,73
Tr.	65,7	8,2	7,9

UV (MeOH) λ_{max} = 271 mμ ε = 4500
λ_{max} = 232,5 mμ ε = 9600

RMN ($CDCl_3$; réf. TMS

éthyle { CH_3 90 Hz triplet
CH_2 257 Hz quartet

3 méthyles à 126, 129 et 147 Hz singulets

N-H 485 Hz signal large

Saponification de 7:

Mode opératoire comme ci-dessus.

Acide-ester 9 (135mg à partir de 200mg de 7) F = 185-188° (décomposition).

RMN (DMSO d6; réf. DMSO d5)

éthyle { CH_3 75 Hz triplet
CH_2 249 Hz quartet

méthyles 2 et 5 124 et 141 Hz singulets

singulet

UV (MeOH) λ_{max} = 266 mμ ε = 5600
λ_{max} = 226 mμ ε = 1300

L'acide 9 (41mg) est chauffé à 180° pendant 5 minutes. Le triméthylpyrrole 10 obtenu est identifié au produit de la pyrolyse de 11 de la manière habituelle.

Préparation de la tétraméthyl-2,4,5,6 pyridine 12: (9)

a) Le diester 2 (1g) dissout dans l'éther anhydre (10ml) est ajouté goutte à goutte à une solution d'hydrure de lithium et d'aluminium (250mg) dans l'éther anhydre (15ml). Après addition, on porte la suspension, agitée magnétiquement, à reflux pendant 2 heures. Après destruction de l'excès d'hydrure par une solution saturée de NH_4Cl, on filtre le précipité et on lave celui-ci par 20x10ml d'éther bouillant. La solution éthérée est séchée, l'éther éliminé. Cristaux blancs (514mg)
F = 141° : diol 15 (litt. F = 141-2° (28)).

b) Le diol 15 (96mg) est traité à froid par $SOCl_2$ (0,5ml), puis la solution chauffée 1/2 heure à 60°. On élimine $SOCl_2$ sous vide. Cristaux incolores (112mg) F [illegible]. [illegible] 16.

c) On met en suspension dans l'éther (10ml) à 0° le chlorhydrate 16 (95mg) et on ajoute 100mg de carbonate de sodium dissout dans 5ml d'eau glacée. On agite vigoureusement et on extrait 3 fois à l'éther. Après élimination du solvant l'huile incolore obtenue (56mg) cristallise. F = 106-108°: dichlorure 15 (litt. F = 107° (9)).

d) On dissout le dichlorure 15 (56mg) dans le méthanol (5ml) et on ajoute 20mg de palladium/charbon à 10% et 100mg d'acétate de sodium. Après 5 minutes à pression ordinaire la solution a [illegible] d'hydrogène. On filtre, élimine le méthanol, reprend par l'eau, neutralise et extrait au chlorure de méthylène. Après élimination du solvant on obtient une huile (30mg) qui cristallise lentement. F = 70-72° (litt. F = 173,5°) (9)

RMN ($CDCl_3$ TMS) méthyles 2,6 14 146 [illegible]
" 3,5 132 Hz "
H-C-4 427 Hz "

Diester 8 → tétraméthyl-2,3,5,6 pyridine 12:

a) On dissout le diester 8 (23mg) dans l'ether anhydre (10ml) et on l'ajoute à une suspension de $LiAlH_4$ (30mg) dans l'éther anhydre (5ml). On porte à reflux pendant 4 heures puis on ajoute 5 gouttes de solution aqueuse saturée de NH_4Cl. On filtre, lave le précipité 5 fois à l'éther bouillant, sèche et élimine le solvant. On obtient des aiguilles incolores (F = 126-128°) diol 13 (utilisé sans purification ultérieure).

b) Le diol 13 (12mg) est dissout dans $SOCl_2$ (0,5ml), chauffé 5 minutes à 60° puis $SOCl_2$ éliminé sous vide.
Cristaux incolores (16mg) F = 140-150° (décomposition). Chlorhydrate 14.

c) Le chlorhydrate 14 (16mg) est dissout dans le métnanol (5ml) et hydrogéné à pression ordinaire en présence de palladium/charbon à 10% et d'acétate de sodium (100mg). Après 30 minutes (1,4ml absorbé) on filtre, élimine le méthanol, reprend par l'eau, neutralise au Na_2CO_3 et extrait 4 fois à l'éther, sèche et élimine l'éther. L'huile incolore obtenue [illegible] cristallise entièrement.
F = [illegible]
RMN: spectre comparable à celui du composé 12.
Picrate [illegible] F = 172-174°
F mélange avec le picrate de 12 pas de dépression.
UV: identique à 12
RF sur silice: identique à 12 (cyclohexane/AcOEt 1/1).

Préparation du diester 40:

1) La méthylcétone 18 est préparée suivant (11).
F = 70-71° (litt. 67-68°)

2) Thiocétal 20:
On dissout la cétone 18 (100mg) dans l'éthanedithiol (0,5ml) et on ajoute de l'éthérate de BF_3 (0,2ml). On laisse reposer 20h puis on verse dans 50ml de soude N en agitant. On ajoute 10ml de chlorure de méthylène, agite, puis décante et sèche la phase organique sur sulfate de sodium. En CPA on distingue un produit majeur peu polaire et une trace de la cétone de départ. Par CPP (SiO_2; [illegible]) on isole le thiocétal 20 (50mg).

Cristaux incolores F = 97-98° (utilisés sans purification ultérieure).

RMN ($CDCl_3$, réf. TMS)

éthyles	CH_3	85 Hz triplet
	CH_2	266 et 269 Hz quartets
méthyl-6		169 Hz singulet
méthyl (chaine)		134 Hz "
thiocétal		180 à 220 Hz massif
H-C-4		531 Hz singulet

Diester 22:

On dissout le thiocétal 20 (50mg) dans l'éthanol (10ml) et on y ajoute du Ni-Rane (1g, mouillé). On porte 2h à reflux puis on filtre et élimine le solvant. On obtient une huile incolore (36mg) qui cristallise à 0°: diester 22 Cristaux incolores, sublimés à 100°/15 mm Hg.

F= 23-24°

Analyse $C_{14}H_{19}NO_4$

Calc.% C 63,38 H 7,22 N 5,28

Tr. [illegible]

RMN ($CDCl_3$, réf. TMS)

Ethyles	CH_3	[illegible] Hz triplet
	CH_2	262 et 266 Hz quartets
Chaine	CH_3	73 Hz triplet
	CH_2	170 Hz quartet
méthyl-6		166 Hz singulet
H-C-4		490 Hz "

UV (MeOH) λ_{max} = 282 mμ ε = 5500

λ_{max} = 225 mμ ε = 11000

Préparation du diester 22 bis:

1) La cétone 19 est préparée suivant (11). F = 59-60° (litt. F = 62-63°)(11).

2) Thiocétal 21:

On dissout la cétone 19 (200mg) dans l'éthanedithiol (0,7ml) et on y ajoute $BF_3.Et_2O$ (0,3ml). On laisse reposer 10 heures puis verse dans 10ml de soude N, agite et extrait par du chlorure de méthylène (20ml). On sèche et élimine le solvant. Le résidu (177mg) cristallise lentement à froid: thiocétal 21 qui est utilisé sans purification ultérieure.

F = [illegible]

RMN ($CDCl_3$, réf. TMS

éthyles	CH_3	91 et 83 Hz	triplets
	CH_2	261 et 265 Hz	quartets
méthyl chaine		130 Hz	singulet
méthyle-6		174 Hz	"
thiocétal		185 à 215 Hz	massif
H-C-4		526 Hz	singulet

3) Diester 22 bis:

On dissout le thiocétal 21 (53mg) dans l'éthanol (5ml) et on y ajoute du Ni-Ranev (0,8g ; humide). On porte 1 heure à reflux, filtre et élimine le solvant sous vide. On obtient une huile incolore (39mg): diester 22 bis.

Analyse $C_{14}H_{19}NO_4$

Calc.%	C 63,38	H 7,22	N 5,28
Tr.	62,9	7,3	5,2

RMN ($CDCl_3$, réf. TMS

éthyles	CH_3	80 et 82 Hz	triplets
	CH_2	259 et 263 Hz	quartets
chaine	[illegible]	[illegible]	[illegible]
	CH_2	160 Hz	quartet
méthyle-6		[illegible] Hz	singulet
H-C-4		470 Hz	"

UV (MeOH) λ_{max} = 230,5 mμ ξ = 5050

λ_{max} = 271,5 mμ ξ = 10800

Sel de sodium de l'acide 1: 53

On neutralise une solution de soude N par l'acide 1 jusqu'à pH 8 environ. Puis on élimine l'eau sous vide. Les cristaux jaunes-oranges obtenus sont recristallisés dans l'eau. Cristaux jaune vif, F > 300°, légèrement hygroscopiques. Un chauffage de 8 jours à 80° sous vide n'a pas permis d'éliminer l'eau de cristallisation.

Analyse: $C_{14}H_{18}$[illegible]O_6, [illegible]

Calc.%	[illegible]	[illegible]	N [illegible]
Tr.	48,6	6,2	4,2

RMN ([illegible] d6, réf. [illegible])

[illegible]	CH_3	71 Hz	triplet
	CH_2	248 Hz	quartet
méthyles 2 et 6		128 Hz	singulet
H-C-4		250 Hz*	"

* [illegible] = 27 Hz: cette valeur est en accord avec [illegible].

Oxydation de 23 par $NaNO_2$/AcOH:

On emploie les memes conditions que ci-dessus en partant de 195mg de 23. On obtient une huile [illegible] présentant deux taches en chromatoplaque analytique. On chromatographie l'huile sur une plaque de silice préparative (éluant cyclohexane 1/AcOEt 1, récupération à AcOEt).

Premier produit (RF 0,4): cristaux incolores (17mg) F = 140°. Identifié au produit de départ ($F_{réf.}$, RF, RMN).

Deuxième produit: RF 0,6. Huile incolore qui cristallise lentement à [illegible]°. F = 54-55°. Identifié à la diméthyl-2,6 dicarbéthoxy-3,5 carbométhoxy-4 pyridine 24. Recristallisé dans MeOH-H_2O.

F = 54-55°

Analyse: $C_{15}H_{19}O_6N$

Calc.%	C 58,25	H 6,19	N 4,53
Tr.	58,1	6,0	4,8

RMN($CDCl_3$, réf. TMS)

groupes éthyles	CH_3	81 Hz	triplet
	CH_2	263 Hz	quartet
ester méthylique		233 Hz	singulet
méthyles C-2 et C-6		160 Hz	"

UV (MeOH) λ_{max} = 282,5 mμ ε = 4230

Chauffage de la dihydropyridine 26 dans l'acide butyrique:

On dissout la dihydropyridine 26 (1g) dans l'acide butyrique (25ml) et on porte à reflux pendant 16h. Puis on dilue à l'eau, neutralise, extrait [illegible] élimine le solvant. L'huile jaune obtenue (0,9g) [illegible]. Composition (RMN): 26 80%
27 20%

Pyrolyse de la dihydropyridine 6:

On chauffe le produit 6 (1b) à 240-250°, sous azote, pendant 20 minutes puis on refroidit lentement. A partir de 150° apparaissent des cristaux jaunes. Le mélange cristallise [illegible] à froid. On identifie dans le mélange 1/3 de 3 et 2/3 de 6 (RMN, chromatoplaque analytique, chromatoplaque préparative et points de fusions des produits), à l'exclusion de tout autre produit.

Préparation du diester 32:

On prépare une solution de diméthylsodium en ajoutant de l'hydrure de sodium (200mg à 50% en suspension dans l'huile) au DMSO anhydre (10ml) sous azote et en chauffant le mélange à 70° jusqu'à fin du dégagement gazeux. On refroidi à température ordinaire puis on ajoute successivement l'ester 3 (706mg) et du bromacétate d'éthyle (650mg). On chauffe 2 heures à 40-50° au bain d'eau puis on dilue à l'eau (200ml) et extrait au cyclohexane (2x100ml), on lave la phase organique 3 fois à l'eau et on élimine le solvant. Le mélange trouble obtenu est immédiatement chromatographié sur 40g de silice. Après élution de

l'huile l'éther de pétrole à 10% d'acétate d'éthyle élue un mélange de 3 et 32 (737mg ; 90% de 32 et 10% de 3). Les deux premières fractions contiennent 32 pur (375mg). L'huile incolore cristallisant lentement.

F = 29-31° (microscope)

Analyse: $C_{13}H_{19}NO_4$

Calc.%	C 61,64	H 7,56	N 5,53
Tr.	61,6	7,6	5,6

RMN($CDCl_3$, réf. TMS)

éthyles	CH_3	73 Hz 77 Hz	triplet "
	CH_2	247 Hz 248 Hz	quartet "
méthyles 2 et 6		144 et 125 Hz	singulets	
$N-CH_2$		264 Hz	"	
H-C-4		368 Hz	"	large

UV (MeOH) λ_{max} = 263 mμ ε = 5550

λ_{max} = 229 mμ ε = 8350

Triméthyl-1,2,5 carbéthoxy-3 pyrrole 33:

On dissout l'ester 3 (1,1g) dans le diméthoxyéthane anhydre (100ml) puis on ajoute à cette solution vigoureusement agitée de l'hydrure de sodium (3g NaH à 50% dans l'huile). Après 10 minutes d'agitation le dégagement d'hydrogène a cessé et on ajoute 3 ml d'iodure de méthyle. Après 15 minutes on détruit l'excès de hydrure par le méthanol puis on dilue à l'eau et on extrait deux fois au chlorure de méthylène, on sèche, élimine le solvant, et chromatographie l'huile obtenue sur 150 g d'alumine. L'éther de pétrole élue l'huile minérale puis à 10% d'éther le pyrrole 33 (1,33 g). Cristaux incolores, F = 46-48°, recristallisés dans le pentane.

F = 48° (litt. F = 48°) (36)

Analyse $C_{10}H_{15}NO_2$

Calc. %	C 66,27	H 8,34	N 7,73
Tr.	66,1	8,5	7,8

UV (MeOH) λ_{max} = 264 mμ ε = 6300

λ_{max} [illegible]

PMN($CDCl_3$, réf. TMS)

éthyles [illegible] Hz

CH_3 254 Hz

méthyles 2 et 5 129 et 149 Hz singulet et singulet large

$N-CH_3$ 201 Hz "

H-C-4 373 Hz quartet J_{4-Me-5} = 0,8 Hz.

Triméthyl-1,2,5 carbéthoxyméthyl-3 carbéthoxy-4 pyrrole 34:

A une solution de pyrrole 33 (630mg) dans 4ml de diméthoxyéthane on ajoute 200mg de poudre de cuivre, on chauffe à 75° sous azote en maintenant une agitation vigoureuse puis on ajoute goutte à goutte du diazoacétate d'éthyle (0,5ml). On laisse dix minutes supplémentaires puis on filtre et on élimine le solvant. On obtient une huile brune (970mg) qui est chromatographiée sur 100g de silice. L'éther de pétrole à 10% d'éther élue du fumarate d'éthyle, à 15% d'éther 335mg de cristaux identifiés de manière habituelle au produit de départ 33, puis à 25% d'éther une huile jaune vif (85mg) non identifiée, enfin à 30% d'éther le pyrrole 34 (190mg) sous forme d'une huile colorée en jaune.

On purifie 34 par chromatographie sur silice. L'huile incolore obtenue cristallise lentement et est recristallisée dans le pentane.

F = [illegible]°

Analyse $C_{14}H_{21}NO_4$

	C	H	N
Calc. %	62,90	7,92	5,24
Tr.	62,7	8,0	5,4

UV (MeOH) λ_{max} = 264 mμ ε = 6000

λ_{max} = 235 mμ ε = 8650

RMN ($CDCl_3$, réf. TMS)

	[illegible]	[illegible]	triplet
	[illegible]	[illegible]	quartet
méthyles 2 et 5		127 et 149 Hz	singulet
$N-CH_3$		204 Hz	"
[illegible]		[illegible]	"

Réaction du triméthyl-1,2,5 carbéthoxy-3 pyrrole 33 avec le diazoacétate d'éthyle à température ordinaire.

On mélange l'ester 33 (1g), du THF anhydre (0,5ml) et du sulfate de cuivre anhydre (200mg) dans un ballon refroidi par un bain d'eau (16-17°). On maintient une agitation magnétique vigoureuse et on rajoute en 24 heures du diazoacétate d'éthyle (2ml). Puis on chromatographie l'huile brune obtenue sur silice. On élue successivement un mélange de maléate et de fumarate d'éthyle (50/50) puis le produit de départ restant (100mg), le pyrrole 34 (250mg) souillé de 2 autres produits non identifiés et enfin une huile jaune (610mg) homogène en CPA qui est purifiée par deux chromatographies sur silice.

Huile jaune pale: triester 35.

Analyse: $C_{18}H_{27}NO_6$ (M = 353)

Calc.%	C 61,17	H 7,70	N 3,96
Tr.	61,3	8,0	4,2

RMN ($CDCl_3$, réf. TMS)

3 éthyles	3 CH_3	67,75 et 78 Hz	triplets
	3 CH_2	massif centré à 250 Hz	
méthyle C-1		180 Hz	singulet
méthyle C-2		101 Hz	"
méthyle C-5		144 Hz	"
méthylène C-2	H_A	158 Hz	doublet, J_{AB} = 15,5 Hz
	H_B	262 Hz	"
H vinylique		394 Hz	singulet

UV (EtOH) λ_{max} = 379 mμ ε = 22100

λ_{max} = 300 mμ ε = 16900

Spectre de masse: M$^+$ = 353 (100%) 308 ($-C_2H_5O$) (97%)

280 ($-CO-C_2H_5$) (94%) 266 ($-CH_2CO_2Et$) (89%)

Triméthyl-1,2,6 dicarbéthoxy-3,5 carbométhoxy-4 dihydro-1,4 pyridine 50:

On dissout l'ester 23 (1g) dans le diméthoxyéthane anhydre (35ml) puis on y ajoute de l'hydrure de sodium (0,45g;50% en suspension dans l'huile) en agitant vigoureusement. L'hydrogène se dégage et la solution se colore fortement en orange. Après 5 minutes on ajoute 3ml d'iodure de méthyle et on agite 10 minutes supplémentaires. L'excès d'hydrure est détruit par du méthanol, puis, après addition de 100ml d'eau on extrait le mélange par 2 fois 200ml de chlorure de méthylène, on sèche et on élimine le solvant. On chromatographie l'huile jaune obtenue sur 50g d'alumine. L'éther de pétrole à 30% d'éther élue l'ester 50 (910mg).

F = 82-85° qui est recristallisé dans le cyclohexane.

F = 83-84°

Analyse $C_{16}H_{23}NO_6$

Calc.%	C 59,07	H 7,13	N 4,30
Tr.	58,4	7,1	4,6

UV (MeOH) λ_{max} = 334 mμ ε = 8650

λ_{max} = 231 mμ ε = 21600

RMN ($CDCl_3$, réf. TMS)

éthyles	CH_3	78 Hz	triplet
	CH_2	255 Hz	quartet
ester méthylique		216 Hz	singulet
méthyles 2 et 6		148 Hz	"
$N-CH_3$		191 Hz	"
N-C-4		300 Hz	"

Saponification de l'ester 50: acide 30:

On fait réagir à température ordinaire pendant 24h l'ester 50 (300mg) avec la potasse (200mg) dans le mélange méthanol/eau 2/1 (20ml).

Puis on acidifie par HCl jusqu'à pH 2-3 et on extrait par 3x 50ml de chloroforme, on sèche, et on élimine le chloroforme sous vide à froid. L'acide 30 (274mg) cristallise lentement (F= 100-110°). Cette méthode conduit à un acide 30 impur. L'acide pur est obtenu par l'intermédiaire de son ester benzylique. (v. plus loin)

Préparation de l'ester benzylique de l'acide 1:

On porte à reflux pendant 24h l'acide 1 (14g), du bromure de benzyle (9ml) et de la triétnylamine (11ml) dans l'acétate d'éthyle (100ml). On lave à l'eau, à l'acide chlorhydrique N, au bicarbonate, on sèche et élimine le solvant sous vide. Après recristallisation du brut on obtient 10g de cristaux incolores: ester 36.

F = 124-125°

Analyse: $C_{21}H_{23}NO_6$

Calc.%	C	65,10	H	6,50	N 3,62
Tr.		65,0		6,5	3,8

RMN ($CDCl_3$; réf. TMS)

éthyles	CH_3	71 Hz	triplet
	CH_2	248 Hz	quartet
méthyles 2 et 6		234 Hz	singulet
H-C-4		297 Hz	"
CH_2 benzylique		305 Hz	"
aromatiques		438 Hz	"
N-H		399 Hz	signal large

UV (MeOH) λ_{max} = 340 mμ ε = 8100

λ_{max} = 228 mμ ε = 26500

Triester 37:

On dissout le triester 36 (2,1g) dans le diméthoxyéthane anhydre et on y ajoute de l'hydrure de sodium en suspension dans l'huile (400mg). On agite magnétiquement 1/2 heure puis on ajoute lentement de l'iodure de méthyle (3ml) et agite encore une 1/2 heure. On détruit l'excès d'hydrure par une solution saturée de chlorure d'ammonium (2,5ml), filtre, lave le précipité au diméthoxyéthane, dilue à l'eau et extrait deux fois au chlorure de méthylène, sèche et élimine le solvant. L'huile rouge obtenue est

chromatographiée sur silice. Après deux produits mineurs non étudiés le mélange éther de pétrole/éther 7/3 élue le triéster 37 (1,275g) puis un mélange de triester et d'un autre produit mineur (260mg). Le triester 37 cristallise lentement à froid. Pour l'analyse il est recristallisé dans le cyclohexane.

F = 71-72°

Analyse: $C_{22}H_{27}NO_6$

Calc.%	C 65,82	H 6,78	N 3,49
Tr.	65,8	6,7	3,7

RMN ($CDCl_3$, réf. TMS)

éthyles	CH_3	72 Hz	triplet
	CH_2	249 Hz	quartet
méthyles 2 et 6		145 Hz	singulet
$N-CH_3$		184 Hz	"
CH_2 benzylique		303 Hz	"
H-C-4		303 Hz	"
aromatiques		436 Hz	"

UV (MeOH) λ_{max} = 336 mμ ε = 10800

λ_{max} = 232 mμ ε = 27500

Acide 30:

On dissout le triester 37 (134mg) dans l'acétate d'éthyle (5ml) et on hydrogène en présence de 10mg de Pd/C. Après 20 minutes (8ml) absorbés on filtre et élimine le solvant sous vide. Le résidu cristallise en paillettes incolores (102mg; 97%): acide 30.

F= 130-131°

Analyse $C_{15}H_{21}NO_6$

Calc. %	C 57,87	H 6,80	N 4,50
Tr.	57,8	6,8	5,0

RMN ($CDCl_3$, réf. TMS)

éthyles	CH_3	77 Hz	triplet
	CH_2	253 Hz	quartet

	méthyles 2 et 6	146 Hz	singulet
	$N-CH_3$	189 Hz	"
	H-C-4	285 Hz	"
	acide	595 Hz	signal très large

UV (MeOH) λ_{max} = 336 mμ ε = 5500

λ_{max} = 232 mμ ε = 14200

Diester 38:

On dissout le diester 7 (400mg) dans le dimethoxyéthane anhydre (15ml) et on y ajoute de l'hydrure de sodium (50% dans l'huile; 83mg: 1,1 équ.). La solution devient rapidement brun foncé. Après dix minutes on ajoute de l'iodure de méthyle (1ml). On agite encore 10 minutes puis on ajoute goutte à goutte 1ml de solution saturée de chlorure d'ammonium, 50ml d'eau et extrait deux fois au chlorure de méthylène, lave à l'eau, sèche sur Na_2SO_4 et élimine le solvant. On obtient une huile rouge (435mg) qui est chromatographiée sur 50g de silice. A 20% d'éther dans l'éther de pétrole sortent successivement: le diester 38 pur (85mg) puis le diester mélangé de deux autres produits non étudiés de polarité très voisine (235mg).

F = 47-48°

Analyse $C_{14}H_{21}NO_4$

Calc.%	C 62,90	H 7,92	N 5,24
Tr.	62,9	7,9	5,3

RMN ($CDCl_3$; réf. TMS)

ethyles	CH_3	75 et 80 Hz	triplets
	CH_2	248 et 256 Hz	quartets
méthyles 2 et 5		149 et 122 Hz	singulets
$N-CH_3$		206 Hz	"
méthylène C-2		214 Hz	"

UV (MeOH) λ_{max} = 262 mμ ε = 4950

λ_{max} = 232,5 mμ ε = 9800

Décomposition de l'acide 10:

La décomposition est effectuée de la même manière que celle de l'acide 1. La composition des mélanges est déterminée par RMN. Les rendements sont exprimés en fonction de l'acide de départ (moles). Dans tous les cas les échanges obtenus sont plus complexes et plus colorés que pour l'acide 1; la proportion de produits identifiables est nettement plus faible.
Résultats: cf. partie théorique.

Préparation de l'ester 39:

On dissout l'ester 24 (640mg) dans l'éther anhydre (5ml) et on y ajoute une solution d'iodure de méthylmagnésium (à partir de 200mg de magnésium) dans l'éther anhydre (15ml) en maintenant une agitation vigoureuse. La solution se colore en jaune et il apparait assez vite un précipité. Après 1/4 heure on détruit l'excès de magnésien par HCl dilué, on extrait deux fois au chlorure de méthylène, sèche et élimine le solvant. On obtient une huile jaune (580mg) que l'on chromatographie sur silice. On élue successivement le produit de départ, un produit non étudié, puis le triester 39 (150mg) sous forme de cristaux incolores fluorescents en UV, recristallisés dans le cyclohexane.

F = 169-170°

Analyse: $C_{16}H_{23}NO_6$

Calc.%	C 59,07	H 7,13	N 4,30
Tr.	59,2	7,1	4,4

UV (MeOH) λ_{max} = 347 mμ ε = 5520
λ_{max} = 229,5 mμ ε = 14600

RMN ($CDCl_3$; réf.TMS)

éthyles	CH_3	75 Hz	triplet
	CH_2	247 Hz	quartet
ester méthylique		221 Hz	singulet
méthyle C-4		87 Hz	"
Méthyles 2 et 6		129 Hz	"
N-H		371 Hz	signal large

Oxydation du triester 36: triester 40:

On dissout l'ester 36 (3g) dans l'acide acétique à 99% (20ml) et on ajoute par petites portions du nitrite de sodium (15g) pendant 1/2 heure. Après 1 heure d'agitation on dilue à l'eau, neutralise au carbonate de sodium et extrait au chlorure de méthylène, on sèche et élimine le solvant. L'huile jaune obtenue est chromatographiée sur 70g de silice et éluée à 10% d'acétate d'éthyle dans l'éther de pétrole. On récupère 2,2g d'huile incolore: triester 40 utilisé sans purification ultérieure.

RMN ($CDCl_3$; réf. TMS)

éthyles	CH_3	74 Hz	triplet
	CH_2	250 Hz	quartet
méthyles 2 et 6		158 Hz	singulet
CH_2 benzylique		317 Hz	"
aromatiques		442 Hz	"

Préparation du triester 41:

On dissout l'ester 40 (2,7g) dans l'éther anhydre (50ml) et on ajoute de l'iodure de méthylmagnésium (à partir de 460mg Mg) dans l'éther anhydre (35ml) pendant 10 minutes. Il se dépose une huile orange. On agite 10 mn puis détruit l'excès de magnésien par NH_4Cl (saturé dans H_2O), dilue à l'eau, extrait deux fois à l'éther, sèche sur Na_2SO_4 et élimine l'éther. On obtient une huile jaune (2,7g) qui est chromatographiée sur alumine (150g).

On élue successivement la lactone 42 (455mg; 15% d'éther dans l'hexane), du produit de départ (1,01g; 20% d'éther) et le triester 41 (300mg; 11%, 70% d'éther).

La même réaction conduite à 0° a fourni 20% de triester 41.

* Lactone 42:

Recristallisée dans l'hexane. Cristaux incolores.

F = 89-91°

Analyse: $C_{20}H_{21}NO_5$ Calc.% C 67,59 H 5,96 N 3,94

Tr. 67,2 5,8 4,2

RMN ($CDCl_3$; réf. TMS)

ester éthylique	CH_3	79 Hz	triplet	
	CH_2	264 Hz	quartet	
méthyle(chaine)		116 Hz	singulet	
méthyles (cycle)		163 et 175 Hz	"	
CH_2 benzylique		249 et 270 Hz	2 doublets AB	J= 10 Hz
aromatiques		439 Hz	singulet	

UV (MeOH) $\lambda_{max} = 282,5$ mμ $\varepsilon = 5750$

* Triester 41: Recristallisé dans le cyclohexane.
Aiguilles incolores, fluorescentes en UV.

F = 129-130°

Analyse: $C_{22}H_{27}NO_6$

Calc.%	C 65,82	H 6,78	N 3,49
Tr.	65,9	6,7	3,5

RMN ($CDCl_3$; réf. TMS)

esters éthyliques	CH_3	69 Hz	triplet
	CH_2	243 et 241 Hz	quartets
méthyle C-4		91 Hz	singulet
méthyles 2 et 6		130 Hz	"
CH_2 benzylique		308 Hz	"
aromatiques		441 Hz	"
N-H		305 Hz	signal large

UV (MeOH) $\lambda_{max} = 345$ mμ $\varepsilon = 9400$

$\lambda_{max} = 227$ mμ $\varepsilon = 26200$

Acide 29:

On dissout le triester 41 (237mg) dans le méthanol (10ml) et on hydrogène en présence de Pd/c à pression ordinaire. Après absorption de la quantité théorique (13ml H_2) on filtre le catalyseur et réduit le méthanol à 3ml. On ajoute de l'eau et laisse le produit cristalliser à 0°.

Cristaux incolores (115mg), fluorescents en UV.

F = 215-220° (décomposition)

Analyse: $C_{15}H_{21}NO_6$

Calc.%	C	57,87	H	6,80	N 4,50
Tr.		57,8		6,7	4,7

RMN (DMSO d6, réf. DMSO d5)

esters éthyliques	CH_3	79 Hz	triplet
	CH_2	240 Hz	quartet
méthyl C-4		78 Hz	singulet
méthyl C-2,6		122 Hz	"
N-H		512 Hz	signal large

UV (MeOH) λ_{max} = 345 mμ ε = 10600

λ_{max} = 228,5 mμ ε = 24000

Pyrolyse de l'acide 29:

On chauffe sous azote l'acide 29 (114mg) à 220-230° pendant 3 minutes (fin du dégagement gazeux). L'huile orange obtenue est chromatographiée sur silice (7g) par des mélanges éther de pétrole/éther. On élue successivement à 10% d'Etner un composé cristallisé (F = 65°, 3mg) puis un mélange de la pyridine 27 et de pyrrole 10 (20mg), à 20% d'éther une huile incolore (23mg) composé de la pyridine 27 (25%) et un produit inconnu (75%), à 30% d'éther une huile (3mg, pyrrolénine isomère de la suivante ?) à 40% d'Ether la pyrrolénine 52 (41mg, 42%).

Pyrrolénine 52:

Huile se colorant assez rapidement. L'instabilité du produit explique le médiocre résultat de l'analyse élémentaire.

Analyse: $C_{14}H_{21}NO_4$

Calc.%	C	62,90	H	7,92	N 5,24
Ter.		63,5		8,5	5,0

RMN ($CDCl_3$, TMS)

esters éthyliques)	CH_3	69 et 81 Hz	triplets
	CH_2	240 et 259 Hz	quartets
méthyle/C saturé		78 Hz	singulet
méthyles/C éthyléniques		139 et 143 Hz	"
méthylène		129 et 154 Hz	doublets J = 14 Hz

UV (MeOH) λ_{max} = 243,5 mμ ε = 5050

Préparation de l'acide 1 deutérié en C-4:

On dissout à chaud de l'acide oxalique (980mg) dans l'eau lourde récupérée (5ml à 95%) puis on élimine l'eau sous vide. Le résidu est repris par DCl/AcODN (10ml) préparé en ajoutant 0,7ml de AcCl à 10ml D_2O. On ajoute 5 gouttes de $HgCl_2$ saturé dans D_2O, puis en maintenant une agitation vigoureuse on refroidit vers -5°(bain glace/sel) et on ajoute 500mg de magnésium en tournures par petites portions durant 45 minutes. En fin de réaction on maintient un pH $\leqslant$ 3 par addition de DCl/AcOD concentré (5ml AcCl + 5ml D_2O) goutte à goutte. On agite 15 minutes supplémentaires puis on filtre les sels de magnésium formés. On concentre à 2 ml sous vide, on ajoute de l'acide acétique à 99% (6ml), filtre les cristaux de sels minéraux formés. Au sirop incolore obtenu on ajoute de β-aminocrotonate d'éthyle (1,5g). Le mélange prend en masse et devient jaune citron. On ajoute de l'eau (5ml) et du méthanol (3ml): redissolution puis cristallisation lente. On filtre après 15 minutes, lave les cristaux à l'eau et les sèche sous vide: 177mg F = 237-239°. L'addition d'un peu d'eau au filtrat permet d'obtenir un second jet: 94mg F = 236-238°. Les deux jets sont rassemblés. %D $\geqslant$ 95% (mesuré par RMN).

Deutériation de 3 et 4 dans l'acide butyrique deutérié:

On dissout les pyrroles 3 (50mg) et 4 (30mg) dans n-PrCOOD (10ml) et on porte la solution à reflux pendant 4h. Puis on dilue par l'eau, neutralise rapidement à froid et extrait 2 fois par 10ml de CH_2Cl_2, sèche et élimine le solvant. Le mélange est néttoyé sur plaque préparative de silice et le produit obtenu (60mg) dissout dans le chloroforme deutérié. Le degré de deutériation est mesuré par RMN (rés.cf. partie théorique).

Réaction de fragmentation:

A l'acide 1 (500mg) on ajoute du chlorure de thionyle (2ml) et 2 gouttes de diméthylformamide. Le mélange s'échauffe avec dégagement d'acide chlorhydrique. Après refroidissement on élimine l'éxcès de chlorure de thionyle sous vide et traite l'huile rouge obtenue par l'ammoniaque diluée. Il apparait immédiatement un précipité incolore qui est filtré, lavé à l'eau et séché. Cristaux incolores identifiés de manière habituelle à la diméthyl-2,6 dicarbéthoxy-3,5 pyridine 2. (290mg)

A une solution de chlorure d'oxalyle (1ml) dans le benzène (4ml) on ajoute lentement, en agitant, du sel de sodium de l'acide 1 (500mg). Réaction rapide, coloration brune. Après élimination de l'excès de réactif et du solvant sous vide à froid on traite par l'ammoniaque dilué, filtre lave et sèche le précipité obtenu: pyridine 2 (280mg).

Anhydre mixte 51:

On dissout l'acide 1 (2,4g) dans 100ml d'acétone et 10ml d'eau. On y ajoute de la triéthylamine (1,2ml) puis on refroidir par un bain de glace et on ajoute goutte à goutte en 10 minutes du chloroformiate d'éthyle (0,8ml) dans 5ml d'acétone. On laisse à agiter pendant 1/4 heure puis on rajoute lentement 150ml d'eau. On filtre, lave à l'eau, essore et sèche sous vide le précipité formé. On obtient des cristaux incolores (2,21g).

F = 102-104° (déc.)

Analyse: $C_{17}H_{23}NO_8$

Calc.%	C 55,28	H 6,28	N 3,79
Tr.	55,5	6,4	4,0

RMN ($CDCl_3$; réf. TMS)

éthyles (cycle)	CH_3	77 Hz	triplet
	CH_2	254 et 255 Hz	quartets
éthyle (chaine)	CH_3	79 Hz	triplet
	CH_2	257 Hz	quartet
méthyles 2 et 6		139 Hz	singulet
H-C-4		299 Hz	"
N-H		385 Hz	massif

Amides 25 et 44:

De la manière ci-dessus on prépare une solution de triester 45 à partir de l'acide 1 (2,4g) . Sans isoler le triester on traite la moitié de la solution par de l'ammoniaque concentré (4ml) à 0°. Il se forme rapidement un abondant précipité qui est filtré, lavé à l'eau et séché. On obtient un produit incolore (1g) insoluble dans les solvants usuels: amide 25.

F = 204-205°

Analyse: $C_{14}H_{20}N_2O_5$

	C	H	N
Calc.%	56,75	6,80	9,45
Tr.	56,7	6,9	9,6

UV (MeOH) λ_{max} = 354 mμ ε = 7690

λ_{max} = 232,5 mμ ε = 24600

De la même manière un quart de la solution est traité par de la méthylamine à 40% dans l'eau (4ml). Le précipité est filtré, lavé à l'eau et séché. On obtient des cristaux incolores (450mg); amide 44.

F = 250-251°

Analyse: $C_{15}H_{22}N_2O_5$

	C	H	N
Calc.%	58,05	7,15	9,03
Tr.	57,3	7,0	9,0

UV (MeOH) λ_{max} = 354 mμ ε = 8450

λ_{max} = 232,5 mμ ε = 29500

Triester 45:

On dissout l'anhydride 51 (180mg) dans l'acétone (3ml) et on ajoute l'ester méthylique de la glycine (200mg) dans l'eau (5ml). Après 15 minutes à température ordinaire l'acétone est éliminée sous pression réduite et l'ester cristallise en paillettes incolores (170mg; 94%).

F = 200-202°

Analyse: $C_{17}H_{24}N_2O_7$

Calc.%	C	55,43	H	6,57	N 7,60
Tr.		55,7		6,6	8,5

RMN ($CDCl_3$; réf. TMS)

éthyles	CH_3	78 Hz	triplet
	CH_2	254 Hz	quartet
méthyles (cycle)		133 Hz	singulet
méthyles (chaine)		225 Hz	"
CH_2 (chaine)		241 Hz	doublet
H-C-4		283 Hz	singulet
N-H		430 et 460 Hz	larges

UV (MeOH) λ_{max} = 354 mμ ε = 6800
λ_{max} = 232,5 mμ ε = 23400

Lactone 46:

On dissout l'ester 36 (1,5g) dans le THF anhydre (60ml) et on ajoute lentement du borohydrure de lithium (1,5g) en maintenant une agitation vigoureuse. Après 24h on ajoute de l'eau (100ml) et du chlorure de méthylène (100ml). On extrait deux fois au chlorure de méthylène, sèche, élimine le solvant, reprend par le méthanol à chaud. L'addition d'un peu d'eau à cette solution fait cristalliser la lactone 46 (500mg). L'échantillon analytique est recristallisé dans le mélange méthanol/eau.

F = 164-166°

Analyse: $C_{12}H_{15}NO_4$

Calc.%	C 60,75	H 6,37	N 5,90
Tr.	60,4	6,3	5,9

RMN ($CDCl_3$)

éthyles	CH_3	77 Hz	triplet
	CH_2	251 et 252 Hz	quartets
méthyle (2)		134 Hz	doublet J 4-Me-2= 1 Hz
méthyle (6)		138 Hz	singulet
CH_2		238 Hz	signal complexe
H-C-4		285 Hz	" "

UV (MeOH) λ_{max} = 359 mμ ε = 5830

λ_{max} = 227 mμ ε = 22000

Traitement de la lactone 46 par l'acide trifluoracétique:

On dissout la lactone 46 (153mg) dans le chlorure de méthylène (15ml) et on ajoute de l'acide trifluoroacétique (0,5ml). Après 8h à 30° le produit de départ a disparu. On lave par une solution de carbonate, sèche et élimine le solvant. On obtient une huile incolore (130mg) qui est chromatographiée sur silice. On élue successivement les lactones 47 (100mg), 48 (8mg) et 49 (10mg). La lactone 47 est recristallisée dans le cyclohexane pour l'analyse.

Lactone 47:

F = 70-71°

Analyse $C_{12}H_{13}NO_4$

Calc.%	C 61,27	H 5,57	N 5,95
Tr.	61,5	5,6	6,1

RMN ($CDCl_3$, réf. TMS)

éthyles	CH_3	88 Hz	triplet
	CH_2	268 Hz	quartet
méthyles 2 et 6		175 et 178 Hz	singulets
CH_2		330 Hz	singulet

UV (MeOH) λ = 277 mμ ε = 2080 (épaulement)

λ = 268 mμ ε = 2830 (")

λ_{max} = 238 mμ ε = 10800

Lactone 48:

F = 138-142°

RMN ($CDCl_3$; réf. TMS)

éthyles	CH_3	77 Hz	triplet
	CH_2	250 Hz	quartet part. dédoublé
méthyles		91 Hz	doublet (J = 7 Hz)
		135 Hz	singulet

UV (MeOH) λ_{max} = 283 mμ ε = 20500

Lactone 49:

F = 110-120° (peu net)

RMN ($CDCl_3$; réf. TMS)

éthyles	CH_3	78 Hz	triplet
	CH_2	252 Hz	quartet
méthyles		78 Hz	doublet (J = 7 Hz)
		135 Hz	doublet (J = 1,5 Hz)

UV (MeOH) λ_{max} = 287 Hzμ ε = 16000

BIBLIOGRAPHIE:

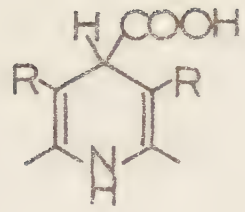
1. A.HANTZSCH, Ann., 1882, 215, 1; Organic Syntheses, 1934, 14, 31.
2. a) W.TRABER et P.KARRER, Helv.Chim.Acta, 1958, 41, 2066.
   b) D.HOFFMANN, E.M.KOSOWER et K.WALLENFELS, J.Amer.Chem.Soc., 1961, 83, 3314.
3. B.LOEV et K.M.SNADER, J.Org.Chem., 1965, 30, 1914.
4. S.SKRAUP, Ann., 1919, 419, 57.
5. A.HANTZSCH, Ber., 1890, 23, 1474.
6. L.KNORR, Ber., 1886, 19, 46.
7. C.D.NENITZESCU et E.SOLOMONICA, Ber., 1931, 64, 1924.
8. G.KORSCHUN, Ber., 1905, 38, 1125.
9. K.TSUDA,N.IKEKAWA, H.MISHIMA, A.IINO et T.MORISHIGE, Pharm.Bull.(Japon), 1953, 1, 122.
10. K.TSUDA, N.IKEKAWA, R.TAKASAKI et Y.YAMAKAWA, Pharm.Bull.(Japon) 1953, 1, 142.
11. E.M.BOTTORFF, R.G.JONES, E.C.KORNFELD et M.J.MANN, J.Amer.Chem.Soc., 1951, 73, 4380.

13. H.J.CALLOT et M.GOELDNER, Travaux non publiés.
14. G.A.RUSSELL, J.McDONNELL et P.R.WHITTLE, J.Amer.Chem.Soc., 1967, 89, 5516.
15. A.H.JACKSON et A.E.SMITH, Tetrahedron, 1968, 24, 403.
16. W.KIRMSE, Carbene Chemistry, Academic Press, New York, 1964.
17. K.WALLENFELS et H.SCHULY, Ann., 1959, 621, 106.
18. H.BUDZIKIEWICZ, C.DJERASSI et D.H.WILLIAMS
    Mass Spectrometry of Organic Compounds, Holden Day, San Francisco, 1967.
19. R.LUKES et J.KUTHAN, Coll.Czech.Chem.Comm., 1961, 26, 1422.
20. P.J. BRIGNELL, U.EISNER et P.G.FARELL, J.Chem.Soc.(B), 1966, 1083.
21. a) E.TASCHNER et B.LIBEREK, Rocz.Chem., 1956, 30, 323.
    b) F. ELSINGER, J.SCHREIBER et A.ESCHENMOSER, Helv.Chim.Acta, 1960, 43, 113.
22. H.O.HOUSE, W.L.RESPESS et G.M.WHITESIDES, J.Org.Chem., 1966, 31, 3128.
23. S.P.COLOWICK et N.O.KAPLAN, Methods in Enzymology, Academic Press, New York, 1957, 3, 276.

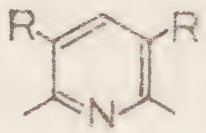
24. P.J.BRIGNELL, E.BULLOCK, U.EISNER, B.GREGORY, A.W.JOHNSON et A.WILLIAMS, J.Chem.Soc., 1963, 4819.
M.ANDERSON et A.W.JOHNSON, J.Chem.Soc., 1965, 2411.
P.J.BRIGNELL, U.EISNER et H.WILLIAMS, J.Chem.Soc., 1965, 4226.
R.C.ALLGROVE et U.EISNER, Tet.Letters, 1967, 499.
25. J.WEINSTOCK, J.Org.Chem., 1961, 26, 3511.
26. H.C.BROWN, Hydroboration, Benjamin 1962.
27. M.GOELDNER, Travaux non publiés.
28. F.BOHLMANN et M.BOHLMANN, Ber., 1953, 86, 1419.
29. J.F.BIELLMANN et H.J.CALLOT, Chem.Comm., 1967, 458.
30. G.KORSCHUN (Beilstein, 22, 29).
31. R.NICOLETTI, M.L.FORCELLESE et C.GERMANI, Gazzetta, 1967, 685.

LISTE DES PRODUITS

R : COOEt



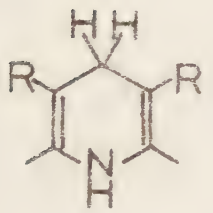
1



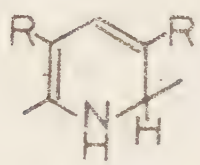
2

3

4

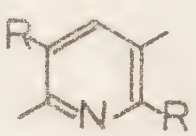


5

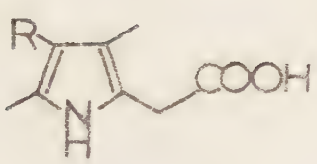


6

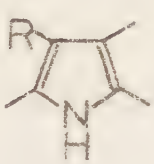
7



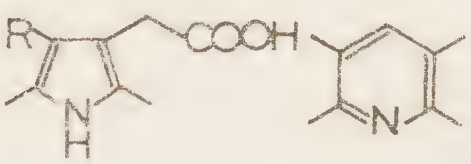
8



9

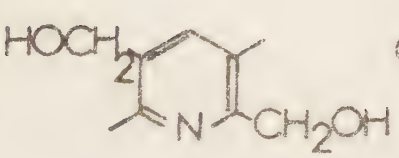


10

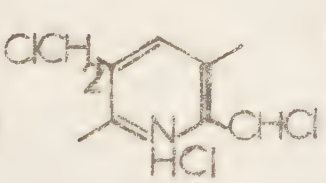


11

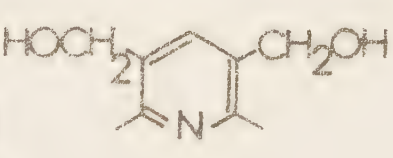
12



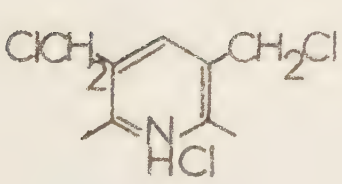
13



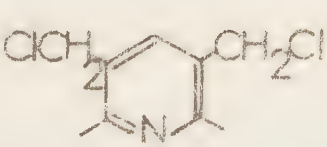
14



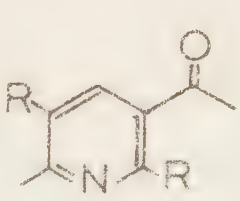
15



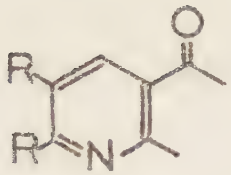
16



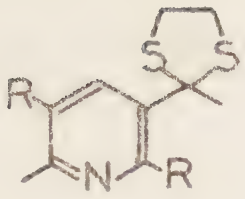
17



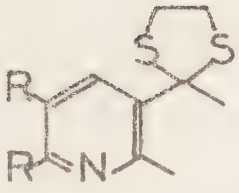
18



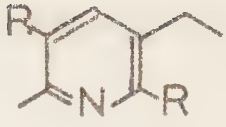
19



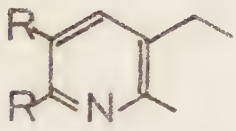
20



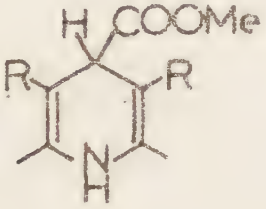
21



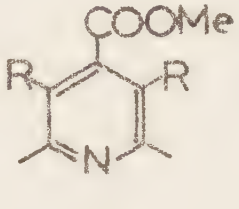
22



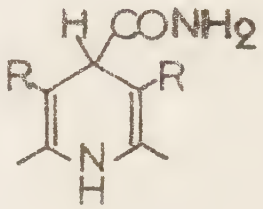
22bis



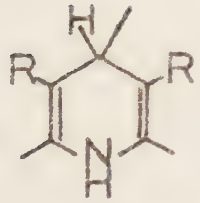
23



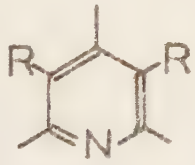
24



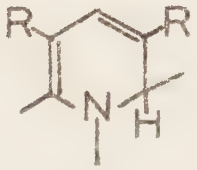
25



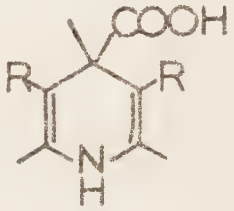
26



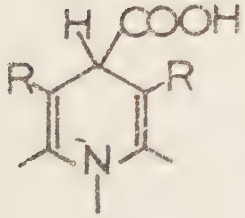
27



28

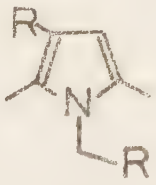


29



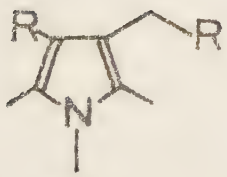
30

31

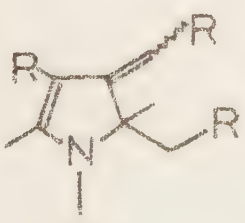


32

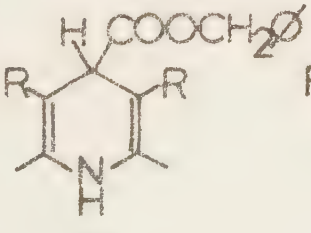
33



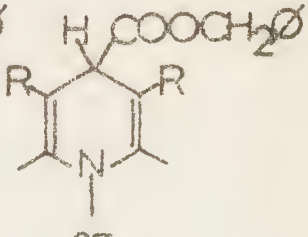
34



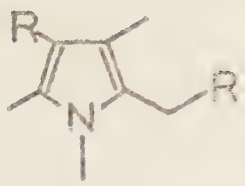
35



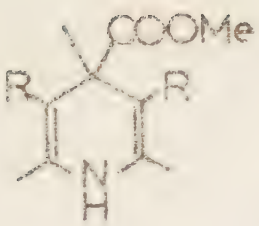
36



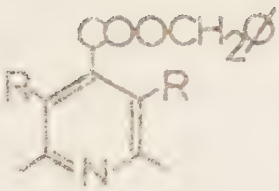
37



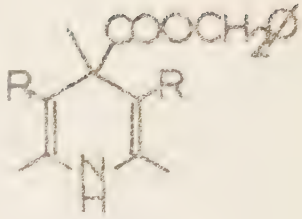
38



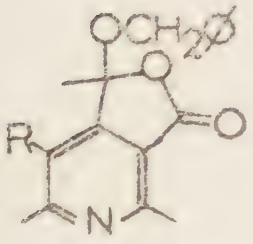
39



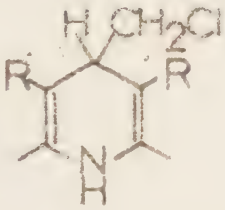
40



41

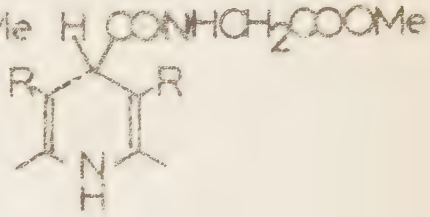


42

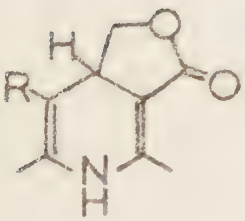


43

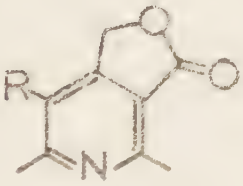
44



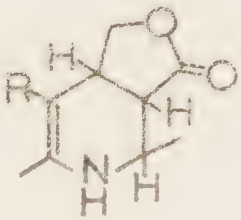
45



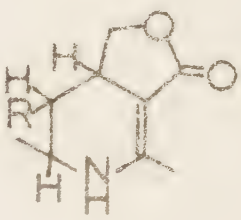
46



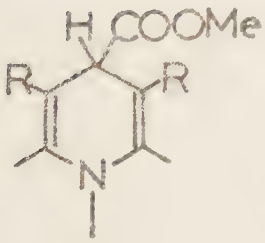
47



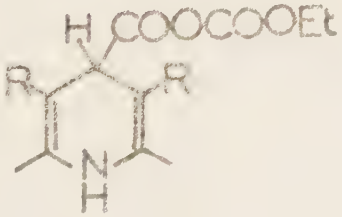
48



49

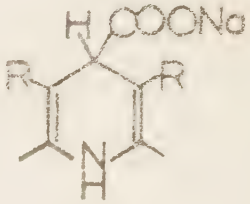


50



51

52



53

Propositions données par la Faculté
ou, éventuellement, seconde Thèse :

"Complexes du Platine"

Strasbourg, le 25.6.68
Le Président du Jury,
signé :
G. OURISSON

VU et permis d'imprimer

Strasbourg, le 25 Juin 1968

Le Doyen,
Pour le Doyen
l'Assesseur,

signé :
J. BRENET